

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-193800  
(P2002-193800A)

(43) 公開日 平成14年7月10日 (2002.7.10)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード*(参考)	
A 6 1 K	31/216	A 6 1 K	31/216	4 C 2 0 6
	31/192		31/192	4 H 0 0 6
	31/27		31/27	
A 6 1 P	7/00	A 6 1 P	7/00	
	9/00		9/00	
審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 34 頁) 最終頁に続く				

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-391704 (P2000-391704)	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22) 出願日	平成12年12月22日 (2000. 12. 22)	(72) 発明者	和田 久弥 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72) 発明者	浅沼 肇 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(74) 代理人	100074114 弁理士 北川 富造 (外3名)

最終頁に続く

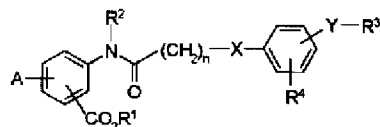
(54) 【発明の名称】 VEGF受容体拮抗剤

(57) 【要約】

【課題】 血管新生又は血管透過性亢進が関与する疾患の治療のためのVEGF受容体拮抗剤を提供する。

【解決手段】 下記式 (1)

【化1】



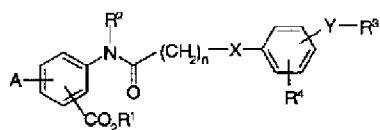
(1)  
 $[R^1$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基など、 $R^2$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基など、 $R^3$ は $C_{8-25}$ アルキル基など、 $R^4$ は水素原子、 $OR^9$ 又は $CO_2R^{10}$  (ここで、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基)、 $A$ は $S(O)_qR^{15}$  (ここで、 $q$ は0、1又は2であり、 $R^{15}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、フェニル $C_{1-3}$ アルキル基又は $(CH_2)_mOR^{16}$  ( $m$ は2又は3、 $R^{16}$ は水素原子又はメトキシメチル基) など、 $X$ はO、単結合、 $CH=CH$ 、 $CO$ 又は $NR^{27}$  ( $R^{27}$ は水素原子又は $t$ -ブトキシカルボニ

ル基である。)、 $Y$ はO、 $CONH$ 、 $NHCO$ 又は $NR^{28}$  ( $R^{28}$ は水素原子又は $t$ -ブトキシカルボニル基)、 $n$ は0から15の整数である。] で表される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含むことを特徴とするVEGF受容体拮抗剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(1)

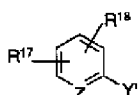
【化1】



(1)

〔式(1)中、 $R^1$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^2$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-3}$ アルキル基、フェニル $C_{1-3}$ アルキル基、 $CH_2CO_2R^5$ (ここで、 $R^5$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。)又は $CH_2CON(R^6)R^7$ (ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ はそれぞれ水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。)で表される基であり、 $R^3$ は $C_{8-25}$ アルキル基、 $(CH_2)_pCO_2R^{11}$ (ここで、 $p$ は1~20の整数、 $R^{11}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。)又は $(CH_2)_3CONHCH(R^{12})CONHR^{13}$ [ここで、 $R^{12}$ は水素原子又は $CH_2CO_2R^{14}$ (ここで、 $R^{14}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。)で表される基であり、 $R^{13}$ は $C_{1-20}$ アルキル基である。]で表される基であり、 $R^4$ は水素原子、 $OR^9$ 又は $CO_2R^{10}$ (ここで、 $R^9$ 及び $R^{10}$ はそれぞれ水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。)で表される基であり、 $A$ は $S(O)_qR^{15}$ [ここで、 $q$ は0、1又は2であり、 $R^{15}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、フェニル $C_{1-3}$ アルキル基又は $(CH_2)_mOR^{16}$ (ここで、 $m$ は2又は3であり、 $R^{16}$ は水素原子又はメトキシメチル基である。)で表される基である。]で表される基、下記式(2)

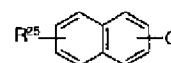
【化2】



(2)

〔式中、 $R^{17}$ は水素原子、 $CO_2R^{19}$ 、 $CH_2CO_2R^{20}$ 、 $CH_2CH_2CO_2R^{21}$ 又は $CH=CHCO_2R^{22}$ (ここで、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 及び $R^{22}$ はそれぞれ水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。)で表される基であり、 $R^{18}$ は水素原子又は $CO_2R^{23}$ (ここで、 $R^{23}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。)で表される基であり、 $Y'$ はO、S又は $NR^{24}$ (ここで、 $R^{24}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。)であり、 $Z$ はCH又はNである。]で表される基、又は下記式(3)

【化3】



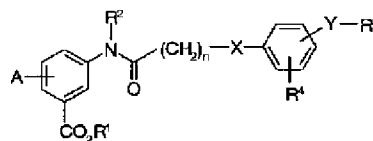
(3)

〔式中、 $R^{25}$ は水素原子又は $CO_2R^{26}$ (ここで、 $R^{26}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。)で表される基である。]で表される基であり、 $X$ はO、単結合、 $CH=CH$ 、 $CO$ 又は $NR^{27}$ (ここで、 $R^{27}$ は水素原子又は $t$ -ブトキシカルボニル基である。)で表される基であり(但し、 $A$ が $S(O)_qR^{15}$ でないとき、 $X$ は $CO$ でない。)、 $Y$ はO、 $CONH$ 、 $NHCO$ 又は $NR^{28}$ (ここで、 $R^{28}$ は水素原子又は $t$ -ブトキシカルボニル基である。)で表される基であり、 $n$ は0~15の整数である。〕で表される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含むことを特徴とするVEGF受容体拮抗剤。

【請求項2】 式(1)において、 $A$ が、式(2)(式中、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $Y'$ 及び $Z$ は前記と同意義である。)又は式(3)(式中、 $R^{25}$ は前記と同意義である。)で表される基であり、 $Y$ がO、 $CONH$ 又は $NR^{28}$ ( $R^{28}$ は前記と同意義である。)で表される基である請求項1記載のVEGF受容体拮抗剤。

【請求項3】 上記式(1)が下記式(4)で示され、

【化4】

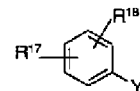


(4)

式(4)において、 $R^1$ が水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^2$ が水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^3$ が $C_{8-25}$ アルキル基であり、 $R^4$ が水素原子であり、 $A$ が式(2)(式中、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $Y'$ 及び $Z$ は前記と同意義である。)又は式(3)(式中、 $R^{25}$ は前記と同意義である。)で表される基であり、 $X$ がO又は単結合であり、 $Y$ がOであり、 $n$ が1~11の整数である請求項2記載のVEGF受容体拮抗剤。

【請求項4】 式(4)において、 $A$ が下記式(5)

【化5】



(5)

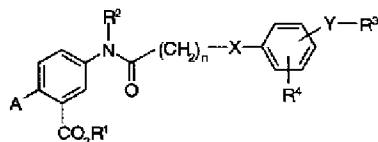
(式中、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 及び $Y'$ は前記と同意義である)で表される基である請求項3記載のVEGF受容体拮抗剤。

【請求項5】 式(5)において、 $R^{17}$ が $CO_2R$

<sup>19</sup>（ここで、R<sup>19</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、R<sup>18</sup>が水素原子である請求項4記載のVEGF受容体拮抗剤。

【請求項6】 式（4）において、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>3</sup>がC<sub>14-22</sub>アルキル基であり、R<sup>4</sup>が水素原子であり、Aが式（5）（式中、R<sup>17</sup>はCO<sub>2</sub>Hであり、R<sup>18</sup>は水素原子であり、Y<sup>-</sup>はO, S, NHである。）で表される基である請求項5記載のVEGF受容体拮抗剤。

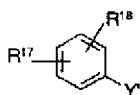
【請求項7】 式（4）が下記式（6）で示され、  
【化6】



(6)

式（6）において、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>3</sup>がC<sub>18</sub>アルキル基であり、R<sup>4</sup>が水素原子であり、Aが下記式（5）

【化7】



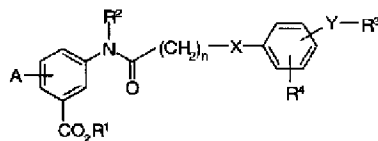
(5)

（式中、R<sup>17</sup>はCO<sub>2</sub>Hであり、R<sup>18</sup>は水素原子であり、Y<sup>-</sup>はO, S又はNHである。）で表される基であり、XがO又は単結合であり、YがOであり、nが1～11の整数である請求項3記載のVEGF受容体拮抗剤。

【請求項8】 式（6）において、Xが単結合であり、nが2である請求項7記載のVEGF受容体拮抗剤。

【請求項9】 式（1）において、AがS(O)<sub>q</sub>R<sup>15</sup>（ここで、q及びR<sup>15</sup>は前記と同意義である。）で表される基である請求項1記載のVEGF受容体拮抗剤。

【請求項10】 式（1）が下記式（4）で示され、  
【化8】



(4)

式（4）において、R<sup>1</sup>が水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>2</sup>が水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-3</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-3</sub>アルキル基、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>（ここで、R<sup>5</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基又はCH<sub>2</sub>CON(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>（ここで、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>はそれぞれ水素原子又は

C<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、R<sup>3</sup>がC<sub>8-25</sub>アルキル基、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>（ここで、pは1～20の整数、R<sup>11</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基又は(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CONHCH(R<sup>12</sup>)CONHR<sup>13</sup>（ここで、R<sup>12</sup>は水素原子又はCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>（ここで、R<sup>14</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、R<sup>13</sup>はC<sub>1-20</sub>アルキル基である。）で表される基であり、R<sup>4</sup>が水素原子、OR<sup>9</sup>又はCO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>（ここで、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>はそれぞれ水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、

AがSR<sup>15</sup>（ここで、R<sup>15</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、

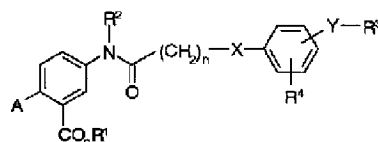
XがO、単結合、CH=CH、CO又はNR<sup>27</sup>（ここで、R<sup>27</sup>は水素原子又はt-ブトキシカルボニル基である。）で表される基であり、

YがO、CONH、NHCO又はNR<sup>28</sup>（ここで、R<sup>28</sup>は水素原子又はt-ブトキシカルボニル基である。）で表される基であり、

nが0～15の整数である請求項9記載のVEGF受容体拮抗剤。

【請求項11】 式（4）において、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-3</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-3</sub>アルキル基、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Hであり、R<sup>3</sup>がC<sub>14-22</sub>アルキル基であり、R<sup>4</sup>が水素原子である請求項10記載のVEGF受容体拮抗剤。

【請求項12】 式（4）が下記式（6）で示され、  
【化9】



(6)

式（6）において、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-3</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-3</sub>アルキル基、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Hで表される基又はCH<sub>2</sub>CON(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>（ここで、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>はそれぞれ水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、

R<sup>3</sup>がC<sub>18</sub>アルキル基であり、R<sup>4</sup>が水素原子又はOR<sup>9</sup>（ここで、R<sup>9</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、AがSR<sup>15</sup>（ここで、R<sup>15</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基である。）で表される基であり、

XがO、単結合、CH=CH、CO又はNR<sup>27</sup>（ここで、R<sup>27</sup>は水素原子又はt-ブトキシカルボニル基である。）で表される基であり、

YがO、CONH、NHCO又はNR<sup>28</sup>（ここで、R<sup>28</sup>

は水素原子又は $t$ -ブトキシカルボニル基である。)で表される基であり、

$n$ が0～15の整数である請求項9記載のVEGF受容体拮抗剤。

【請求項13】 式(6)において、 $R^2$ が水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^4$ が水素原子であり、 $X$ が単結合であり、 $Y$ がOであり、 $n$ が1又は2である請求項12記載のVEGF受容体拮抗剤。

【請求項14】 請求項1ないし13のいずれか1項記載のVEGF受容体拮抗剤を含むことを特徴とするVEGFが関与する疾患の治療薬。

【請求項15】 VEGFが関与する疾患が、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、固形腫瘍、虚血再灌流障害時の脳浮腫からなる群より選ばれる請求項14記載の治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血管内皮細胞の特異的増殖因子であるVEGFの受容体への結合を阻害するVEGF受容体拮抗剤に関する。

【0002】

【従来の技術】VEGF (vascular endothelial growth factor) は血管内皮細胞に極めて特異性の高い増殖因子であり、VEGFとその受容体は発生発育や胎盤形成などの生理的な血管新生において中心的な役割を果たしている。VEGFの受容体としては、Flt-1 (fms-like tyrosine kinase) 及びKDR (kinase insert domain containing receptor) が報告されている (Advances in Cancer Research、第67巻、第281頁～第316頁、1995年)。VEGFとその受容体は、生理的な血管新生のみならず、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、固形腫瘍 (Advances in Cancer Research、第67巻、第281頁～第316頁、1995年) などの疾患に見られる病的な血管新生にも中心的な役割を果たしており、そのような疾患の進展に深く関与していることが示唆されている。また、VEGFとその受容体は、血管新生だけではなく、血管透過性亢進にも関与していることが知られている。VEGFによる血管透過性亢進は、癌性腹水貯留や虚血再灌流障害時の脳浮腫 (J. Clin. Invest.、第104巻、第1613頁～第1620頁、1999年) などの病的症状に関与していることが示唆されている。したがって、VEGFとその受容体との結合を阻害する物質は、VEGFによる病的な血管新生が関与している種々の疾患の治療及びVEGFによる血管透過性亢進が関与している病的な症状の改善に有用であると考えられる。

【0003】

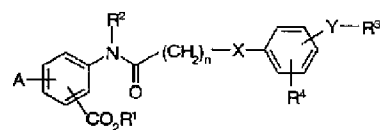
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、VEGFによって誘導される血管新生が関与する疾患の治療及びVEGFによって誘導される血管透過性亢進が関与

する病的症状の改善のためのVEGF受容体拮抗剤を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明のVEGF受容体拮抗剤は、下記式(1)

【化10】

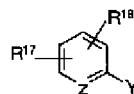


(1)

【0005】 {式(1)中、 $R^1$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^2$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-3}$ アルキル基、フェニル $C_{1-3}$ アルキル基、 $CH_2CO_2R^5$  (ここで、 $R^5$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。) 又は $CH_2CON(R^6)R^7$  (ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ はそれぞれ水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。) で表される基であり、 $R^3$ は $C_{8-25}$ アルキル基、 $(CH_2)_pCO_2R^{11}$  (ここで、 $p$ は1～20の整数、 $R^{11}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。) で表される基又は $(CH_2)_3CONHCH(R^{12})CONHR^{13}$  [ここで、 $R^{12}$ は水素原子又は $CH_2CO_2R^{14}$  (ここで、 $R^{14}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。) で表される基であり、 $R^{13}$ は $C_{1-20}$ アルキル基である。] で表される基であり、 $R^4$ は水素原子、 $OR^9$ 又は $CO_2R^{10}$  (ここで、 $R^9$ 及び $R^{10}$ はそれぞれ水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。) で表される基であり、 $A$ は $S(O)_qR^{15}$  [ここで、 $q$ は0、1又は2であり、 $R^{15}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、フェニル $C_{1-3}$ アルキル基又は $(CH_2)_mOR^{16}$  (ここで、 $m$ は2又は3であり、 $R^{16}$ は水素原子又はメトキシメチル基である。) で表される基である。] で表される基、下記式(2)

【0006】

【化11】

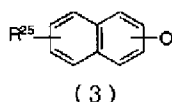


(2)

【0007】 [式中、 $R^{17}$ は水素原子、 $CO_2R^{19}$ 、 $CH_2CO_2R^{20}$ 、 $CH_2CH_2CO_2R^{21}$ 又は $CH=CHCO_2R^{22}$  (ここで、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 及び $R^{22}$ はそれぞれ水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。) で表される基であり、 $R^{18}$ は水素原子又は $CO_2R^{23}$  (ここで、 $R^{23}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。) で表される基であり、 $Y'$ はO、S又は $NR^{24}$  (ここで、 $R^{24}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。) であり、 $Z$ はCH又はNである。] で表される基、又は下記式(3)

【0008】

【化12】



【0009】〔式中、 $R^{25}$ は水素原子又は $CO_2R^{26}$ （ここで、 $R^{26}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。）で表される基である。〕で表される基であり、 $X$ は $O$ 、単結合、 $CH=CH$ 、 $CO$ 又は $NR^{27}$ （ここで、 $R^{27}$ は水素原子又は $t$ -ブトキシカルボニル基である。）で表される基であり（但し、 $A$ が $S(O)_qR^{15}$ でないとき、 $X$ は $CO$ でない。）、 $Y$ は $O$ 、 $CONH$ 、 $NHCO$ 又は $NR^{28}$ （ここで、 $R^{28}$ は水素原子又は $t$ -ブトキシカルボニル基である。）で表される基であり、 $n$ は $0 \sim 15$ の整数である。〕で表される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含むことを特徴としている。

【0010】

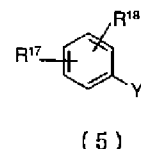
【発明の実施の形態】本発明において、 $C_{1-6}$ アルキル基とは炭素原子数 $1 \sim 6$ の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、 $t$ -ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、 $1$ -エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、 $1$ -エチルブチル基などが挙げられる。 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-3}$ アルキル基とは炭素原子数 $3 \sim 8$ のシクロアルキル基が置換した炭素原子数 $1 \sim 3$ の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基などが挙げられる。 $C_{8-25}$ アルキル基とは、炭素原子数 $8 \sim 25$ の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばオクチル基、 $7$ -メチルオクチル基、 $7, 7$ -ジメチルオクチル基、オクタデシル基、 $17$ -メチルオクタデシル基、 $17, 17$ -ジメチルオクタデシル基、ペンタコシル基、 $23$ -メチルテトラコシル基、 $22, 22$ -ジメチルトリコシル基などが挙げられる。 $C_{1-20}$ アルキル基とは、炭素原子数 $1 \sim 20$ の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、デシル基、 $9$ -メチルデシル基、 $9, 9$ -ジメチルデシル基、イコシル基などが挙げられる。フェニル $C_{1-3}$ アルキル基とは、フェニル基が置換した炭素原子数 $1 \sim 3$ の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばベンジル基、 $2$ -フェニルエチル基、 $3$ -フェニルプロピル基などが挙げられる。

【0011】また、本発明において医薬上許容される塩としては、例えば硫酸、塩酸、燐酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミ

ンとの塩、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などが挙げられる。また、本発明に係る化合物には、結晶多形を有するものが存在するが、本発明はそのいずれの結晶形も包含する。式（1）において、 $A$ は $S(O)_qR^{15}$ （ここで、 $q$ 及び $R^{15}$ は前記と同意義である。）で表される基又は下記式（5）

【0012】

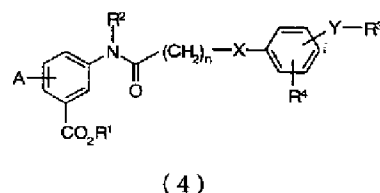
【化13】



【0013】（式中、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 及び $Y$ は前記と同意義である。）で表される基が好ましく、さらには $SR^{15}$ （ここで、 $R^{15}$ は前記と同意義である。）で表される基又は式（5）で $R^{17}$ が $CO_2R^{19}$ （ここで、 $R^{19}$ は前記と同意義である。）で表される基であり、 $R^{18}$ が水素原子である基が好ましい。また、最も好ましくは、 $A$ は $SR^{15}$ （ここで、 $R^{15}$ は $C_{1-6}$ アルキル基である。）で表される基又は式（5）で $R^{17}$ が $CO_2H$ であり、 $R^{18}$ が水素原子である基である。また、式（1）において、 $R^2$ は好ましくは水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である。式（1）において、 $R^3$ は好ましくは炭素原子数 $8 \sim 25$ の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基であり、さらに好ましくは炭素原子数 $14 \sim 22$ のアルキル基、最も好ましくは炭素原子数 $18$ のアルキル基である。式（1）において、 $R^4$ は水素原子が好ましい。式（1）において、 $CO_2R^1$ 基は下記式（4）

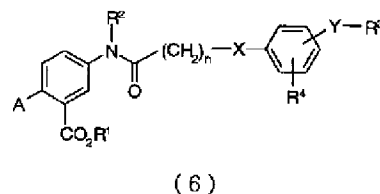
【0014】

【化14】



【0015】に示す位置が好ましく、さらに式（4）における $A$ は下記式（6）

【化15】



に示す位置が好ましい。

【0016】また、 $X$ は $O$ 又は単結合が好ましく、さらに好ましくは単結合である。 $Y$ は $O$ が好ましい。 $n$ は $1$

又は2が好ましい。従って、本発明において好ましいVEGF受容体拮抗剤は、上記の好ましい置換基の組み合わせにより選択される。

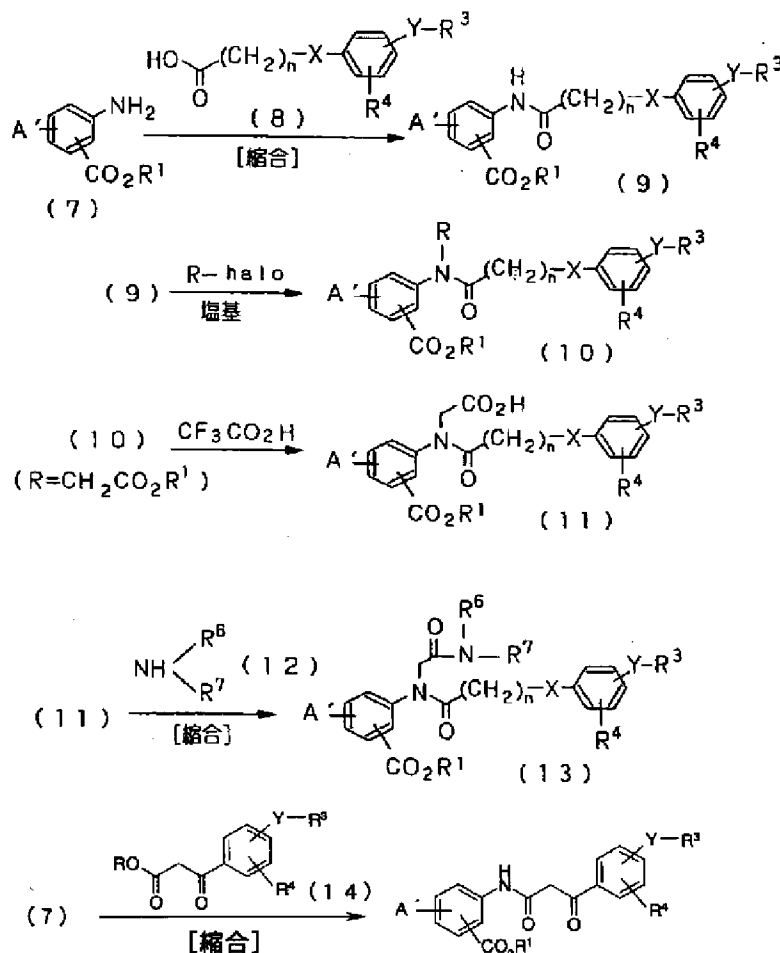
【0017】本発明のVEGF受容体拮抗剤は下記反応式で示される方法で製造することができる。

1) AがS(O)<sub>q</sub>R<sup>15</sup>で表される基である場合  
式中の記号は前記と同意義であり、A'はS(O)<sub>q</sub>R<sup>15</sup>

であり、haloはハロゲン原子であり、Rは水素原子を除くR<sup>2</sup>、R'はt-ブチル基、パラメトキシベンジル基又はジフェニルメチル基であり、R''は低級アルキル基である。

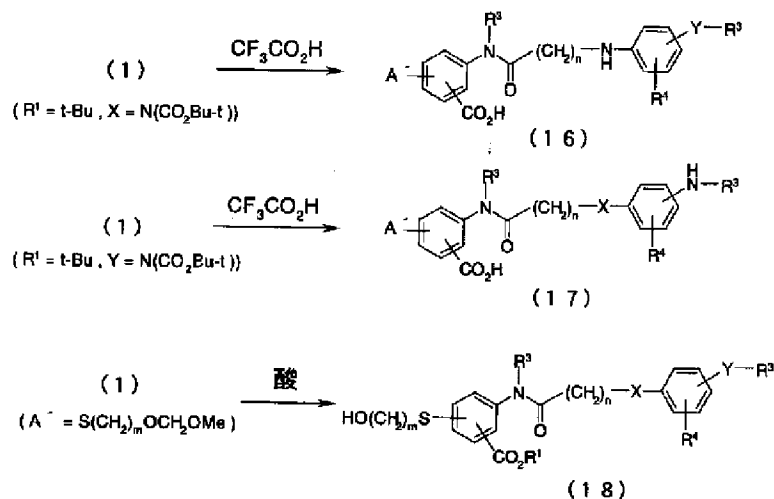
【0018】

【化16】



【0019】

【化17】



【0020】式(7)の化合物と式(8)のカルボン酸化合物を縮合し、式(9)で示される本発明のVEGF受容体拮抗剤を得る。縮合剤としては、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのような、アミンとカルボン酸からアミドを製造する際に一般的に使用される試薬を用いる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。又は式(8)のカルボン酸を一般的に用いられる方法にて酸ハロゲン化物又は混合酸無水物に変換後、式

(7)の化合物と塩基存在下反応させることによって式(9)の本発明のVEGF受容体拮抗剤を得ることができる。塩基としてはピリジンやトリエチルアミンなどが用いられる。溶媒としては塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒が挙げられる。

【0021】式(9)の化合物のアミド基水素の置換は強塩基存在下で行われ、アミドの窒素原子が修飾(R)された式(10)の本発明のVEGF受容体拮抗剤を得ることができる。ここでの塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどが挙げられる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。式(10)の化合物のうちRが $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}'$ の化合物は、塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒中、トリフルオロ酢酸などの強酸の存在下に反応させて、式(11)のカルボン酸化合物とすることができる。式(11)のカルボン酸化合物は縮合剤存在下、式(12)のアミンと反応させて式(13)のアミド化合物を得ることができる。縮合剤としては、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのような、アミンとカルボン酸からアミドを製造する際に一般的に使用される試薬を用いる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。また、式(15)の化合物は、式(7)の化合物と式(14)のケトエステルをトルエン

またはキシレンなどの反応に不活性な溶媒存在下又は非存在下、100℃から200℃の間の温度にて反応させて得ることができる。

【0022】式(16)の化合物は、 $\text{R}^1$ がt-Bu、Xが $\text{N}(\text{CO}_2\text{Bu}-t)$ である式(1)の化合物を塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒中、トリフルオロ酢酸などの強酸の存在下に反応させて得ることができる。式

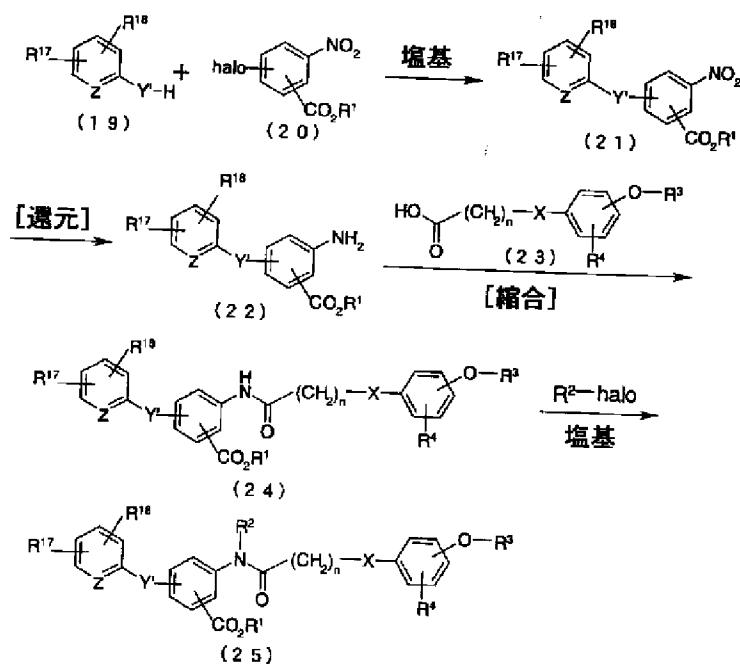
(17)の化合物は、 $\text{R}^1$ がt-Bu、Yが $\text{N}(\text{CO}_2\text{Bu}-t)$ である式(1)の化合物を塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒中、トリフルオロ酢酸などの強酸の存在下に反応させて得ることができる。式(18)の化合物は、 $\text{A}'$ が $\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OCH}_2\text{OMe}$ である式(1)の化合物をメタノールなどの低級アルコールとテトラヒドロフランなどの極性溶媒の混合溶媒中、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下に反応させて得ることができる。なお、 $\text{R}^1$ がアルキル基であり、 $\text{R}^4$ がアルコキシカルボニル基であり、又は $\text{R}^3$ がアルコキシカルボニルアルキル基である本発明のVEGF受容体拮抗剤は、エステル基を加水分解する通常の方法で加水分解し、それぞれ $\text{R}^1$ が水素原子、 $\text{R}^4$ がカルボキシル基であり、又は $\text{R}^3$ がカルボキシアリル基である本発明のVEGF受容体拮抗剤に導くことができる。また、 $\text{A}'$ が $\text{SR}^{15}$ である本発明のVEGF受容体拮抗剤は、塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒中、メタクロ過安息香酸などの酸化剤で酸化して $\text{A}'$ が $\text{SOR}^{15}$ 又は $\text{SO}_2\text{R}^{15}$ である本発明のVEGF受容体拮抗剤に導くことができる。

【0023】2) Aが式(2)又は式(3)で表される基である場合

例として上記式(1)におけるAが式(2)で表される基である場合について述べる。式中の記号は前記と同意義であり、haloはハロゲン原子、Rは水素原子を除く $\text{R}^2$ である。

【0024】

【化18】



【0025】式(19)の化合物と式(20)のニトロ化合物を塩基存在下、及び触媒量の銅粉末の存在下又は非存在下、適当な溶媒中、0℃から150℃の間の温度にて攪拌し、式(21)の化合物を得る。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基などが用いられる。溶媒としては、N、N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。必要に応じて、式(21)の化合物を低級アルキルハロゲン化物と塩基存在下、適当な溶媒中、0℃から100℃の間の温度にて攪拌し、 $R^{17}$ が水素原子又はアルコキシカルボニル基を含む基、 $R^{18}$ が水素原子又はアルコキシカルボニル基、 $R^1$ がアルキル基である式(21)の化合物を得る。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウムなどが用いられる。溶媒としては、N、N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。

【0026】次いで、カルボキシ基を含まない式(21)の化合物のニトロ基をアミノ基に還元して式(22)の化合物を得る。還元方法としては塩化アンモニウム、塩酸又は酢酸などの酸存在下での鉄又はスズなどの金属及び金属塩を用いた還元、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金などの触媒を用いた接触還元、パラジウム-炭素触媒存在下で酸アンモニウムによる還元などが挙げられる。溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどの反応に不活性な溶媒が挙げられる。ここで得られた式(22)の化合物を式(23)のカルボン酸と縮合させ、式(24)の本発明の化

合物を得る。縮合剤としては、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのような、アミンとカルボン酸からアミドを製造する際に一般的に使用される試薬を用いる。溶媒としては、N、N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。又は式(23)のカルボン酸を一般的に用いられる方法にて酸ハロゲン化物又は混合酸無水物に変換後、式(22)の化合物と塩基存在下反応させることによって式(24)の本発明の化合物を得ることができる。塩基としてはピリジンやトリエチルアミンなどが用いられる。溶媒としては塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒が挙げられる。

【0027】式(24)の化合物のアルキル化は強塩基存在下で行われ、アミドの窒素原子がアルキル化された本発明のVEGF受容体拮抗剤(25)を得ることができる。 $Y'$ がNHである式(24)の化合物の場合は、 $R^2$ がアルキル基、 $Y'$ がN-アルキルである本発明のVEGF受容体拮抗剤が得られる。ここでの塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどが挙げられる。溶媒としては、N、N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。 $R^1$ がアルキル基、 $R^{17}$ が水素原子又はアルコキシカルボニル基を含む基、 $R^{18}$ が水素原子又はアルコキシカルボニル基である式(24)及び式(25)の本発明のVEGF受容体拮抗剤は、エステル基を加水分解する通常の方法で加水分解し、それぞれ $R^1$ が水素原子、 $R^{17}$ が水素原子又はカルボキシ基を含む基、 $R^{18}$ が水素原子又はカルボキシ基である本発明のVEGF受容体拮抗剤に導くことができる。上記式(1)におけるAが式(3)で表される基である本発明のVEGF受容体拮



抗剤も式(2)で表される基におけるYがOである場合の製造法と同様の操作により製造することができる。

【0028】式(1)で表される化合物又はその医薬上許容される塩は、上記VEGF受容体拮抗剤として、特にVEGFが関与する疾患の治療薬及びその製造において使用される。本発明のVEGF受容体拮抗剤は、VEGF受容体へのリガンド(VEGF)の結合を阻害することによりVEGF依存性の血管内皮細胞増殖を阻害し、血管新生を阻害するものであり、またVEGFによる血管透過性亢進を阻害するものである。ここで、VEGFが関与する疾患及び病的症状とは、例えば、糖尿病性網膜症及びその他の網膜症、慢性関節リウマチ、固形腫瘍、虚血再灌流傷害関連の脳浮腫及び損傷、乾癬、アテローム硬化、後水晶体繊維増殖、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、甲状腺過形成(グレーブス病を含む)、慢性炎症、肺炎、ネフローゼ症候群、腫瘍免疫機能低下、腹水貯留、心内膜液滲出(心膜炎に関係するものなど)及び胸水貯留などが挙げられる。以上のうち特に下記の疾患では、VEGFの阻害による病態の改善が報告されている。

【0029】①糖尿病性網膜症及び他の網膜症  
糖尿病性網膜症は、長期間高血糖状態にさらされたことにより引き起こされた網膜血管の異常により、網膜や硝子体に多彩な病変を形成する疾患であり、病状の進行に伴い眼球内の異常血管新生と出血により失明に至ることが知られている。一方、糖尿病患者において眼球内のVEGFレベルの上昇と眼球内の異常な血管新生との間に正の相関関係があることが報告されている(New Engl. J. Med.、第331巻、第1480頁―第1487頁、1994年)。また、サルモネラ網膜症モデルにおいて抗VEGF中和モノクローナル抗体の眼内投与によりVEGF活性を抑制すると血管新生が抑制されること(Arch. Ophthalmol.、第114巻、第66頁―第71頁、1996年)、マウスの網膜症モデルにおいてVEGFのシグナル伝達阻害剤の投与により網膜血管新生が抑制されること(Am. J. Pathol.、第156巻、第697頁―第707頁、2000年)が報告されている。以上より、VEGF受容体拮抗剤は、糖尿病性網膜症および他の虚血性網膜症に有効と考えられる。

【0030】②慢性関節リウマチ  
慢性関節リウマチ患者の血清VEGF値は健康人に比べ有意に高値であり、病巣局所においてVEGFの産生が増大していることが報告されており(J. Immunol.、第152巻、第4149頁―第4156頁、1994年)、病態の形成にVEGFが深く関与していることが示唆されている。また、マウスコラーゲン関節炎モデルでは、抗VEGF抗血清投与による病態改善作用が報告されている(J. Immunol.、第164巻、第5922頁―第5927頁、2000年)。

【0031】③固形腫瘍

VEGFは、悪性腫瘍血管の新生においても重要な役割を果たしていると考えられている(Biochem. Biophys. Res. Commun.、第161巻、第851頁―第858頁、1989年)。VEGFは、グリオーマ、悪性リンパ腫、下垂体腺腫、髄膜腫などの脳腫瘍、メラノーマ、大腸癌、卵巣癌、膵癌、食道癌、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、カポジ肉腫および肺腺癌等多くの固形悪性腫瘍でその産生が亢進していることが知られている(Nature、第362巻、第841頁―第844頁、1993年、Biochem. Biophys. Res. Commun.、第183巻、第1167頁―第1174頁、1992年)。腫瘍細胞から分泌されたVEGFは、血管内皮細胞に特異的に存在するチロシンキナーゼ型受容体と結合することにより血管内皮細胞を増殖させ、腫瘍血管新生の誘導による腫瘍の増殖又は転移に関与していると考えられている(Oncogene、第5巻、第519頁―第524頁、1990年; Science、第255巻、第989頁―第991頁、1992年)。グリオブラストーマ、横紋筋肉腫及び平滑筋肉腫のヌードマウス移植モデルにおいて、抗VEGFモノクローナル抗体の投与によって腫瘍増殖が抑制されることが報告されており(Nature、第362巻、第841頁―第844頁、1993年)、VEGF受容体拮抗剤は、種々の固形腫瘍に対して抗腫瘍効果を示すことが示唆されている。

【0032】④虚血再灌流障害関連の脳浮腫及び損傷  
VEGFは、その血管透過性亢進作用による浮腫の発生に関与すると考えられており、マウス脳虚血モデルにおいて、マウスVEGF受容体タンパク[mFlt(1-3)]とIgGの融合タンパクの投与による脳浮腫及び損傷の抑制が報告されている(J. Clin. Invest.、第104巻、第1613頁―第1620頁、1999年)。

【0033】本発明のVEGF受容体拮抗剤は、VEGFが関与する疾患の治療薬などの用途に用いられるときには、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術(例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法)によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤(例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)などを用いることができる。本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で1日1~2000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減す

ることができる。

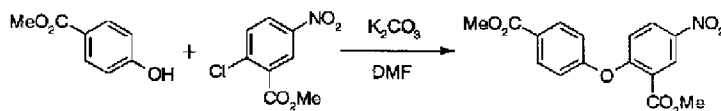
【0034】

【実施例】〔製造例1〕 4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル 35.5 g 及び2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル 50.2 g をN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 500 ml に溶解した溶液に無水炭酸カリウム 48.4 g を加え、80℃にて3時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩

水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をメタノールにて再結晶し、2-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)-5-ニトロ安息香酸メチルエステル (融点: 103~105℃) 67.7 gを得た (下記反応式 (26))。

【0035】

【化19】



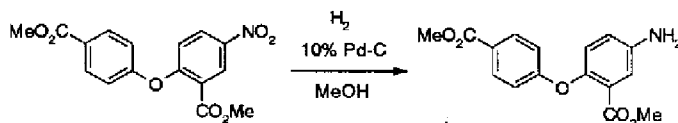
(26)

【0036】 上記反応式 (26) で得た化合物 11.6 g をメタノール 300 ml に懸濁させた混合物に、10% パラジウム-炭素 1.00 g を加えて水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応液をろ過して触媒を除去し、ろ液を減圧下留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=

2: 3にて溶出) にて精製後、メタノールにて再結晶して2-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)-5-アミノ安息香酸メチルエステル (融点: 144~146℃) 8.53 gを得た (下記反応式 (27))。

【0037】

【化20】



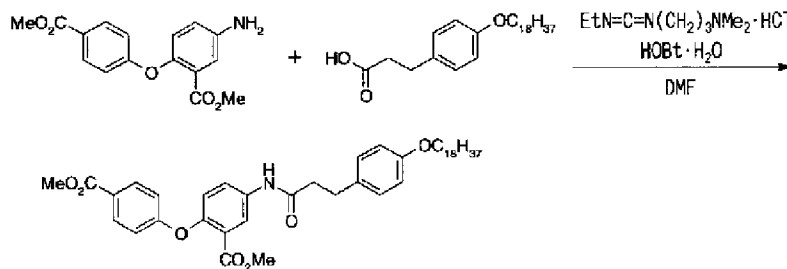
(27)

【0038】 上記反応式 (27) で得た化合物 3.88 g、3-[4-(オクタデシルオキシ)フェニル]プロピオン酸 5.40 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt · H<sub>2</sub>O) 2.37 g 及び1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 4.95 g の混合物にN, N-ジメチルホルムアミド 150 ml を加え、80℃にて7時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩

水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2: 1にて溶出) にて精製後、メタノールにて再結晶して化合物1 (融点: 93~95℃) 5.02 gを得た (下記反応式 (28))。

【0039】

【化21】



化合物 1

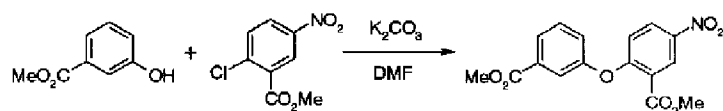
(28)

【0040】〔製造例2〕 3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル 35.3 g 及び2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル 50.0 g をN, N-ジメチルホルムアミド 400 ml に溶解した溶液に無水炭酸カリウム 48.1 g を加え、80℃にて3時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧

下留去して得た粗生成物をメタノールにて再結晶し、2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)-5-ニトロ安息香酸メチルエステル (融点: 97~99℃) 75.4 gを得た (下記反応式 (29))。

【0041】

【化22】



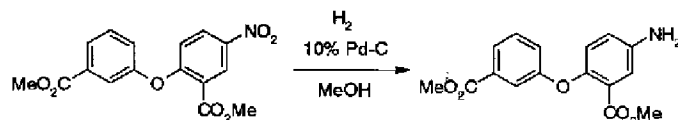
(29)

【0042】上記反応式(29)で得た化合物 75.1 g をメタノール 1500 ml に懸濁させた混合物に、10%パラジウム-炭素 6.53 g を加えて水素雰囲気下、室温にて6時間攪拌した。反応液をろ過して触媒を除去し、ろ液を減圧下留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチ

ル＝20：1にて溶出)にて精製し、5-アミノ-2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)安息香酸メチルエステル(黄色粘性物質) 68.1 gを得た(下記反応式(30))。

【0043】

【化23】



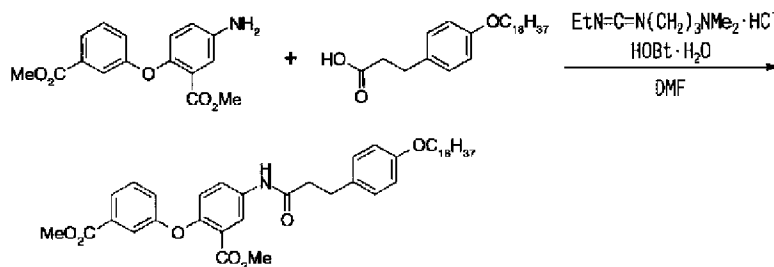
(30)

【0044】上記反応式(30)で得た化合物 2.09 g、3-[4-(オクタデシルオキシ)フェニル]プロピオン酸 2.90 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 1.06 g 及び 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.01 g の混合物に N,N-ジメチルホルムアミド 25 ml を加え、80℃にて1時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水

硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル＝20：1にて溶出)にて精製後、メタノールにて再結晶して化合物2(融点：90～92℃) 3.45 gを得た(下記反応式(31))。

【0045】

【化24】



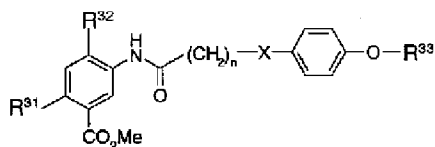
化合物2

(31)

【0046】[製造例3] 製造例1及び製造例2と同様の操作により、一般式(32)で表され、R<sup>31</sup>～R<sup>33</sup>、n及びXが表1又は表2に示す構造の化合物3～化合物14を得た。これらの化合物の融点も併せて表1又は表2に示す。

【0047】


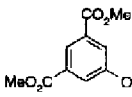


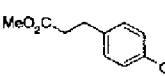
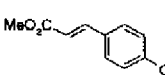
【化25】



(32)

【0048】

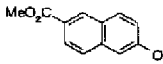
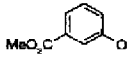
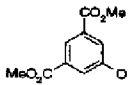
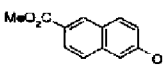
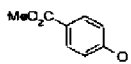
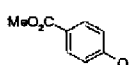
【表1】

	$R^{31}$	$R^{32}$	n	X	$R^{33}$	融点(°C)
化合物 3		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	51-53
化合物 4		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	144.5-146
化合物 5		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	71-73
化合物 6		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	106-110
化合物 7		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	96-98
化合物 8		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	111-113

X=「—」は単結合を示す。

【0049】

【表2】

	$R^{31}$	$R^{32}$	n	X	$R^{33}$	融点(°C)
化合物 9		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	116-118
化合物 10	H		2	—	$C_{18}H_{37}$	96-98
化合物 11	H		2	—	$C_{18}H_{37}$	90.5-91.5
化合物 12	H		2	—	$C_{18}H_{37}$	101-104
化合物 13		H	1	—	$C_{18}H_{37}$	114-115
化合物 14		H	3	O	$C_{18}H_{33}$	94-96

X=「—」は単結合を示す。

【0050】〔製造例4〕製造例1の反応式(26)と同様の操作により得られた2-(4-メトキシカルボニルフェニルチオ)-5-ニトロ安息香酸メチルエステル1.09 g 及び鉄粉1.75 g の混合物にイソプロピルアル

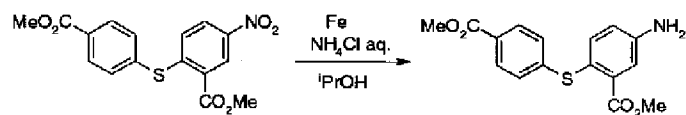
コール 3 ml 及び塩化アンモニウム水溶液(塩化アンモニウム 0.05 g、水 0.95 ml)を加え、85℃にて10分間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加えてセライトにてろ過、引き続きクロロホルムにて洗浄した。

ろ液及び洗液を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して、5-アミノ-2-(4-メトキシカルボニルフェニルチオ)安息香酸メチルエステル(黄色粘性物質) 0.996g

を得た(下記反応式(33))。

【0051】

【化26】



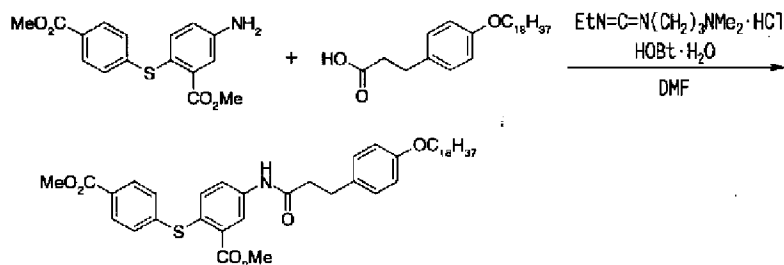
(33)

【0052】製造例1の反応式(28)と同様の操作により、上記反応式(33)で得た化合物から化合物15(融点: 115~117℃)を得た(下記反応式(34))。

4))。

【0053】

【化27】



化合物15

(34)

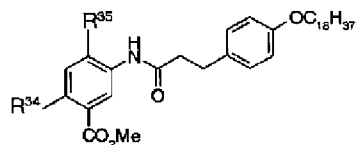
【0054】[製造例5] 製造例4と同様の操作により、一般式(35)で表され、R<sup>34</sup>及びR<sup>35</sup>が表3に示す構造の化合物16~化合物18を得た。これらの化合物の融点も併せて表3に示す。

【0056】

【表3】

【0055】

【化28】



(35)

	R <sup>34</sup>	R <sup>35</sup>	融点(℃)
化合物 16		H	89-91
化合物 17	H		117-119
化合物 18		H	105-107

【0057】[製造例6] 4-アミノ安息香酸 11.4 g 及び2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸 15.4 gをN,N-ジメチルホルムアミド 500 ml に溶解した溶液に無水炭酸カリウム 22.9 g 及び銅粉末 0.462 g を加え、

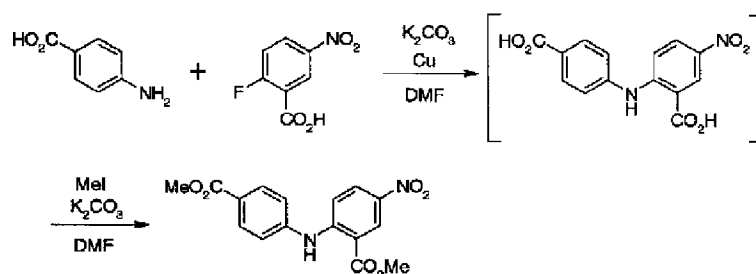
100℃にて1時間、120℃にて3時間、140℃にて8時間攪拌した。反応液に水及び塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ取して粗生成物 20.6 g を得た。上記粗生成物 20.6 g をN,N-ジメチルホルムアミド

500 ml に溶解した溶液に無水炭酸カリウム 14.1 g 及びヨウ化メチル 19.3 g を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄して無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた粗生成物を酢酸

エチルに懸濁後、ろ過して5-ニトロ-2, 4'-イミノニ安息香酸ジメチルエステル(融点: 205~206℃) 13.5 g を得た(下記反応式(36))。

【0058】

【化29】



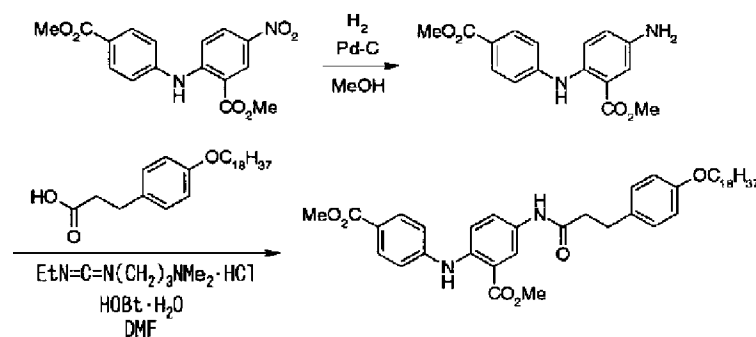
(36)

(下記反応式(37))。

【0060】

【化30】

【0059】製造例1の反応式(27)及び反応式(28)と同様の操作により、上記反応式(36)で得た化合物から化合物19(融点: 128~130℃)を得た



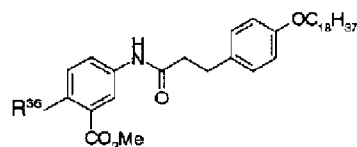
化合物19

(37)

【0061】[製造例7] 製造例6と同様の操作により、一般式(38)で表され、R<sup>36</sup>が表4に示す構造の化合物20及び化合物21を得た。これらの化合物の融点も併せて表4に示す。

【0062】

【化31】



(38)

【0063】

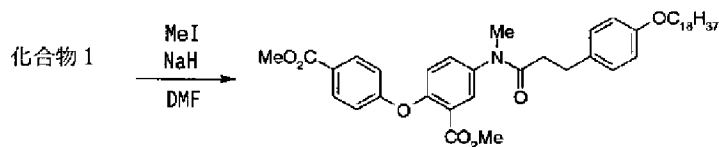
【表4】

	R <sup>36</sup>	融点(℃)
化合物 20		115-117
化合物 21		119-121

【0064】[製造例8] 524 mgの化合物1をN, N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解した溶液に油性水素化ナトリウム(60%) 45 mg、引き続きヨウ化メチル 211 mg を加え、室温にて90分間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=3: 2にて溶出)にて精製後、メタノールにて再結晶して化合物22(融点: 60~62℃) 330 mgを得た(下記反応式(39))。

【0065】

【化32】



(39)

化合物 22

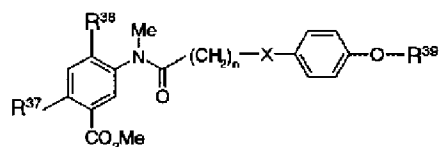
【0066】 [製造例9] 化合物3、化合物10、化合物14及び化合物19を用いて製造例8と同様の操作を行い、一般式(40)で表され、 $R^{37} \sim R^{39}$ 、 $n$ 及び $X$ が表5に示す構造の化合物23～化合物26を得た。これらの化合物の融点も併せて表5に示す。

【0068】

【表5】

【0067】

【化33】



(40)

	$R^{37}$	$R^{38}$	$n$	$X$	$R^{39}$	融点(°C)
化合物 23		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	33-34
化合物 24	H		2	—	$C_{18}H_{37}$	77-79
化合物 25		H	3	O	$C_{16}H_{33}$	78-80
化合物 26		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	73-75

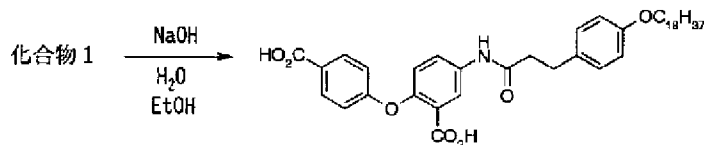
$X = \text{「—」}$ は単結合を示す。

【0069】 [製造例10] 4.17 gの化合物1をエタノール 40 mlに懸濁させた混合物に、水酸化ナトリウム水溶液(水酸化ナトリウム 2.38 g、水 40 ml)を加えて80℃にて3.5時間攪拌した。反応液に5%塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ過後、水にて洗浄し

た。得られた固体を50～70℃にて減圧乾燥し、化合物27(融点: 213～215℃) 3.64 gを得た(下記反応式(41))。

【0070】

【化34】



化合物 27 (41)

【0071】 ここで得られた化合物27の示差熱分析の結果、95℃にて融解を伴わない吸熱ピークが観察され、170℃にて融解を伴わない吸熱ピークが観察され、210℃にて融解に伴う吸熱ピークが観察された。上記製造例で得られた化合物27の25℃、120℃及

び185℃における粉末X線回折パターンが異なることから、化合物27には3つの結晶多形が存在することが確認された。

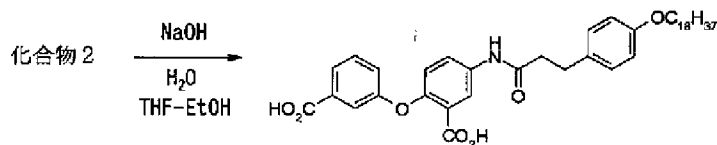
【0072】 [製造例11] 6.40 gの化合物2をテトラヒドロフラン (THF) 60 ml 及びエタノール 60mlに

懸濁させた混合物に、水酸化ナトリウム水溶液（水酸化ナトリウム 3.69 g、水 60 ml）を加えて60℃にて1.5時間攪拌した。反応液に10%塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ過後、水にて洗浄した。得られ

た固体を減圧乾燥し、化合物28（融点：201～205℃）6.00 gを得た（下記反応式（42））。

【0073】

【化35】



化合物28 (42)

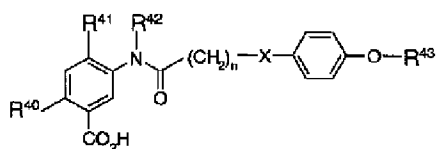
【0076】

【表6】

【0074】〔製造例12〕化合物3～化合物26を用いて製造例10及び製造例11と同様の操作を行い、一般式（43）で表され、 $R^{40} \sim R^{43}$ 、 $n$ 及び $X$ が表6ないし表8に示す構造の化合物29～化合物52を得た。これらの化合物の融点も併せて表6ないし表8に示す。

【0075】

【化36】



(43)

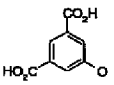
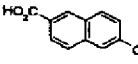
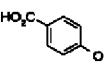
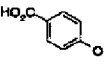
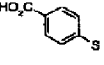
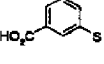
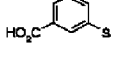
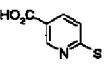
	$R^{40}$	$R^{41}$	$R^{42}$	$n$	$X$	$R^{43}$	融点(°C)
化合物 29		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	184-186
化合物 30		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	248-254
化合物 31		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	170-173
化合物 32		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	163-167
化合物 33		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	156-160
化合物 34		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	200-208
化合物 35		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	215-225
化合物 36	H		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	212-216

$X = \text{「—」}$ は単結合を示す。



【0077】

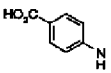
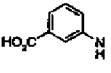

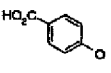

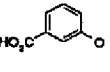
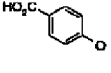
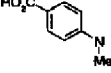
【表7】

	R <sup>40</sup>	R <sup>41</sup>	R <sup>42</sup>	n	X	R <sup>43</sup>	融点(°C)
化合物 37	H		H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	289-291
化合物 38	H		H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	214-219
化合物 39		H	H	1	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	212-217
化合物 40		H	H	3	O	C <sub>18</sub> H <sub>33</sub>	200-205
化合物 41		H	H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	198-203
化合物 42		H	H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	194-198
化合物 43	H		H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	246-248
化合物 44		H	H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	221-223

X=「—」は単結合を示す。

【0078】

【表8】

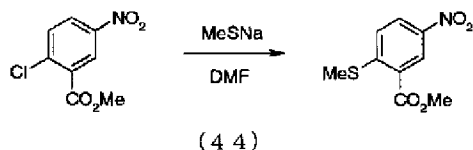
	R <sup>40</sup>	R <sup>41</sup>	R <sup>42</sup>	n	X	R <sup>43</sup>	融点(°C)
化合物 45		H	H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	230-235
化合物 46		H	H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	235-240
化合物 47		H	H	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	247-252
化合物 48		H	Me	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	96-99
化合物 49		H	Me	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	56-61
化合物 50	H		Me	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	125-130
化合物 51		H	Me	3	O	C <sub>18</sub> H <sub>33</sub>	127-129
化合物 52		H	Me	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	172-177

X=「—」は単結合を示す。

【0079】〔製造例13〕2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル 10.02 g をN, N-ジメチルホルムアミド 100 ml に溶解した溶液に氷冷下、15%メチルメルカプタンナトリウム塩水溶液 23.92 g を滴下し、30分撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、2-メチルチオ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル（融点：126.5～127.5℃）8.76 g を得た（下記反応式（44））。

【0080】

【化37】

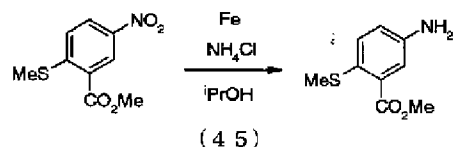


【0081】上記反応式（44）で得た化合物 8.71 g 及び鉄粉 21.41 g の混合物にイソプロピルアルコール 20 ml 及び塩化アンモニウム水溶液（塩化アンモニウム 0.62 g、水 11.5 ml）を加え、85℃にて10分間撹拌した。反応混合物にクロロホルムを加えてセライト

にてろ過、引き続きクロロホルムにて洗浄した。ろ液及び洗液を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、5-アミノ-2-メチルチオ安息香酸メチルエステル（融点：96～98℃）7.38 g を得た（下記反応式（45））。

【0082】

【化38】

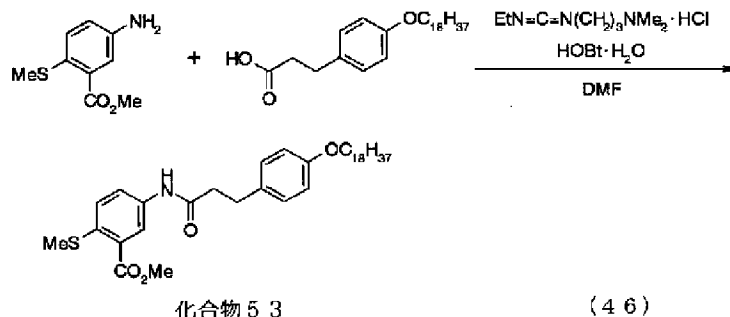


【0083】上記反応式（45）で得た化合物 2.00 g、3-[4-(オクタデシルオキシ)フェニル]プロピオン酸 4.24 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 2.06 g 及び1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 3.89 g の混合物にN, N-ジメチルホルムアミド 200 ml を加え、80℃にて7時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄して無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をメタノールにて再結晶し、化

化合物 53 (融点: 115 ~ 120 °C) 3.87 g を得た  
(下記反応式 (46))。

【0084】

【化39】

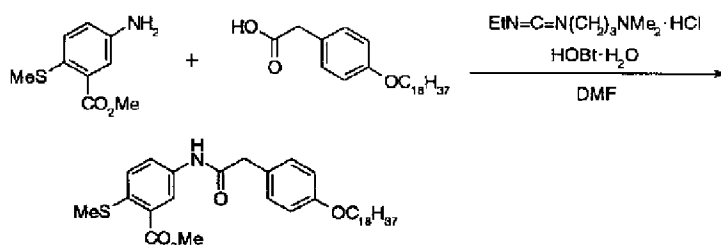


【0085】 [製造例 14] 上記反応式 (45) で得た化合物 1.50 g 及び 4-(オクタデシルオキシ)フェニル酢酸 3.08 g を N,N-ジメチルホルムアミド 70 ml に溶解した溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 1.23 g 及び 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.92 g を加え、80 °C にて 2.5 時間攪拌した。反応液を氷水に注いで析出した固体をろ取して得た粗生成物をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル: ヘキサン = 8:1:1 にて溶出) にて精製後、クロロホルム-メタノールにて再結晶し、化合物 54 (融点: 121 ~ 123 °C) 2.59 g を得た (下記反応式 (47))。

【0086】

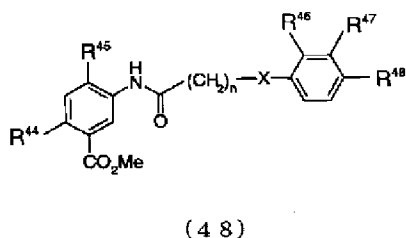
【化40】



【0087】 [製造例 15] 製造例 13 と同様の操作により、一般式 (48) で表され、R<sup>44</sup> ~ R<sup>48</sup>、n 及び X が、表 9 ないし表 11 に示す構造の化合物 55 ~ 化合物 96 を得た。それらの融点も表 9 ないし表 11 に併せて示す。

【0088】

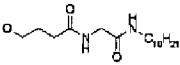
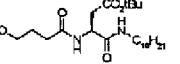
【化41】



【0089】

(47)

【表 9】

	R <sup>44</sup>	R <sup>45</sup>	n	X	R <sup>46</sup>	R <sup>47</sup>	R <sup>48</sup>	融点(°C)
化合物 55	MeS	H	2	—	H	H	OC <sub>20</sub> H <sub>41</sub>	112-114
化合物 56	MeS	H	2	—	H	H	OC <sub>22</sub> H <sub>45</sub>	115-117
化合物 57	MeS	H	2	—	H	OMe	OC <sub>13</sub> H <sub>27</sub>	113-115
化合物 58	MeS	H	2	—	H	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	162-166
化合物 59	MeS	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Me	132-136
化合物 60	MeS	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> Et	110-113
化合物 61	MeS	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO <sub>2</sub> Me	112-115
化合物 62	MeS	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO <sub>2</sub> Me	106-109
化合物 63	MeS	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO <sub>2</sub> Me	108-110
化合物 64	MeS	H	2	—	H	H		154-157
化合物 65	MeS	H	2	—	H	H		138-158

X=「—」は単結合を示す。

【0090】

【表10】

	R <sup>44</sup>	R <sup>45</sup>	n	X	R <sup>46</sup>	R <sup>47</sup>	R <sup>48</sup>	融点(°C)
化合物 66	MeS	H	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	114-115
化合物 67	MeS	H	1	—	H	H	OC <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	110-112
化合物 68	MeS	H	1	—		H	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	107-109
化合物 69	MeS	H	1	—	H	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	162-165
化合物 70	MeS	H	1	—	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	H	160-163
化合物 71	MeS	H	1	—	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	H	H	174-176
化合物 72	MeS	H	1	O	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	88-90
化合物 73	MeS	H	3	O	H	H	OC <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	109-111
化合物 74	MeS	H	5	O	H	H	OC <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	121-123
化合物 75	MeS	H	7	O	H	H	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	110-115
化合物 76	MeS	H	9	O	H	H	OC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	96-97
化合物 77	MeS	H	11	O	H	H	OC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	102-105
化合物 78	MeS	H	3	O	CO <sub>2</sub> Me	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	105-107
化合物 79	MeS	H	5	O	CO <sub>2</sub> Me	H	OC <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	83-85
化合物 80	MeS	H	7	O	CO <sub>2</sub> Me	H	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	83-86

X=「—」は単結合を示す。

【0091】

【表11】

	R <sup>44</sup>	R <sup>45</sup>	n	X	R <sup>46</sup>	R <sup>47</sup>	R <sup>48</sup>	融点(°C)
化合物 81	MeS	H	0	CH=CH	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	113-115
化合物 82	MeS	H	0	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	112-114
化合物 83	MeS	H	0	—	H	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	187-191
化合物 84	MeS	H	0	—	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	H	141-144
化合物 85	MeS	H	0	—	H	H	CONHC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	206-209
化合物 86	MeS	H	0	—	H	CONHC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	H	148-152
化合物 87	MeS	H	0	—	H	OC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	H	122-124
化合物 88	MeS	H	0	—	OC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	H	H	96-100
化合物 89	EtS	H	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	108-110
化合物 90	PrS	H	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	100-101.5
化合物 91	MeO—O—S	H	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	93.5-97.5
化合物 92	MeO—O—S	H	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	79.5-80.5
化合物 93	H	MeS	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	103-105
化合物 94	H	EtS	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	93-97
化合物 95	H	PrS	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	89-90
化合物 96	H	PhCH <sub>2</sub> S	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	97-99

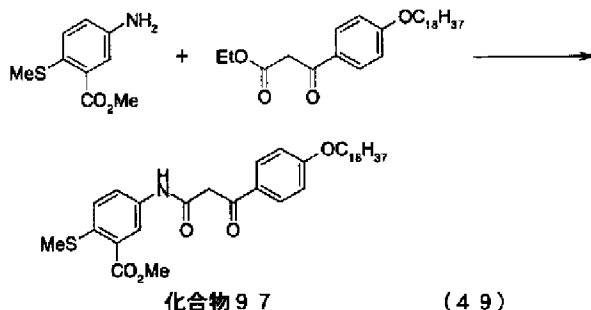
X=「—」は単結合を示す。

【0092】〔製造例16〕製造例13の式(45)で得た化合物 253 mg および 4-（オクタデシルオキシ）ベンゾイル酢酸エチルエステル 591 mg の混合物を 140℃にて 13 時間加熱撹拌した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エ

チル＝4：1にて溶出）にて精製後、クロロホルム－ヘキサンにて再結晶して化合物 97（融点：114～115℃）450 mg を得た（下記反応式(49)）。

【0093】

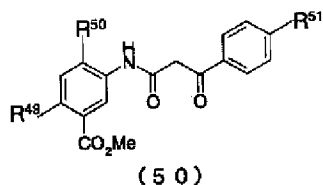
【化42】



【0094】〔製造例17〕製造例15と同様の操作により、一般式(50)で表され、R<sup>49</sup>～R<sup>51</sup>が表12に示す構造の化合物 98を得た。その融点も表12に併せて示す。

【0095】

【化43】



【0096】

【表12】

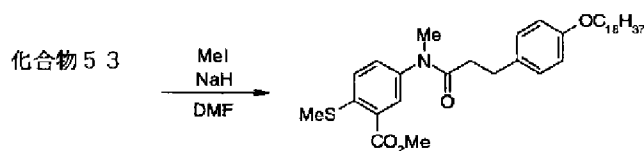
	R <sup>49</sup>	R <sup>50</sup>	R <sup>51</sup>	融点(°C)
化合物 98	H	MeS	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	100-102

【0097】〔製造例18〕1.20 g の化合物 53 を N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解した溶液に氷冷下、ヨウ化メチル 250 μl 及び油性水素化ナトリウム（60％）120 mg を加えて室温にて 2 時間撹拌した。さらにヨウ化メチル 500 μl 及び油性水素化ナトリウム（60％）120 mg を加えて室温にて 3.5 時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢

酸エチル：クロロホルム＝１：１：１にて溶出）にて精製し、化合物 99（融点：65.5～66.5℃）867 mg を得た（下記反応式（51））。

【0098】

【化44】



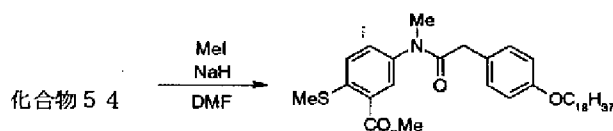
(51)

【0099】〔製造例 19〕6.60 g の化合物 54 を N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml に溶解した溶液にヨウ化メチル 1.5 ml 及び油性水素化ナトリウム（60%）678 mg を加えて室温にて 2.5 時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し

た。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１にて溶出）にて精製し、化合物 100（融点：60～69℃）5.29 g を得た（下記反応式（52））。

【0100】

【化45】

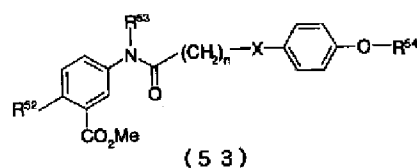


(52)

【0101】〔製造例 20〕それぞれ対応する試薬を用いて製造例 18 又は製造例 19 と同様の操作を行い、化合物 53 を原料として、一般式（53）で表され、R<sup>52</sup>～R<sup>54</sup>、n 及び X が表 13 に示す構造の化合物 101～104 を得た。また、化合物 73、化合物 81、化合物 89～92 を原料として用いて製造例 18 又は製造例 19 と同様の操作を行い、一般式（53）で表され、R<sup>52</sup>～R<sup>54</sup>、n 及び X が表 13 に示す構造の化合物 105～化合物 110 を得た。これらの化合物の融点も表 13 に併せて示す。

【0102】

【化46】



【0103】

【表13】

	R <sup>52</sup>	R <sup>53</sup>	n	X	R <sup>54</sup>	融点(°C)
化合物 101	MeS	Et	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	48-51
化合物 102	MeS	CH <sub>2</sub> -	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	52-53
化合物 103	MeS	CH <sub>2</sub> Ph	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	80-82
化合物 104	MeS	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	2	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	55-57
化合物 105	MeS	Me	3	O	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	79-81
化合物 106	MeS	Me	0	CH=CH	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	103-106
化合物 107	EtS	Me	1	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	50-51.5
化合物 108	PrS	Me	1	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	57-58
化合物 109	MeO-	Me	1	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	70-74.5
化合物 110	MeO-	Me	1	—	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	48.5-50.5

X＝「—」は単結合を示す。

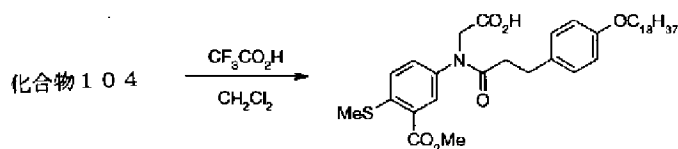
【0104】〔製造例 21〕777 mg の化合物 104 を塩化メチレン 5 ml に溶解した溶液にトリフルオロ酢酸

5 ml を加え、室温にて 1 時間撹拌した。反応液を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝3：2にて溶出）にて精製し、化合物111（融点：102～106℃）750 mgを得た（下記反応式（54））。

【0105】

【化47】



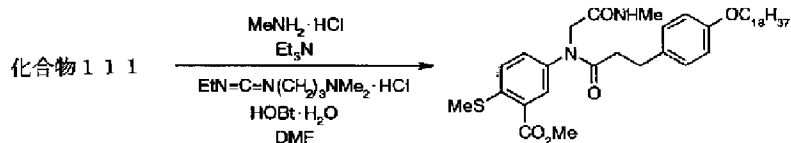
(54)

【0106】〔製造例22〕200 mgの化合物111をN,N-ジメチルホルムアミド1.0 mlに溶解した溶液に、メチルアミン塩酸塩60 mg及びトリエチルアミン50 mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.5 mlに溶解した溶液を加え、引き続き1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物82 mg及び1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩117 mgを加えて室温にて1時間撹拌した。反応液に水を加

えて化合物111にて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝4：1にて溶出）にて精製し、化合物112（融点：119～121℃）135 mgを得た（下記反応式（55））。

【0107】

【化48】



(55)

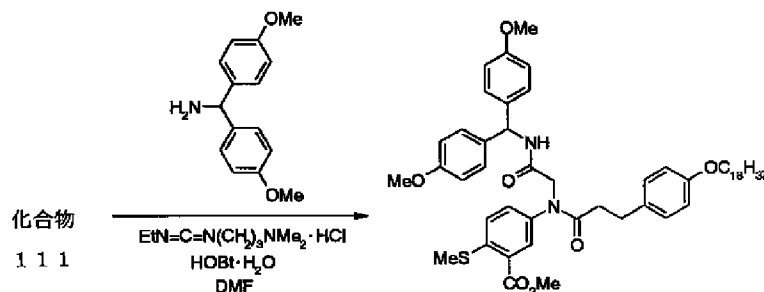
【0108】〔製造例23〕900 mgの化合物111をN,N-ジメチルホルムアミド25 mlに溶解した溶液に1,1-ジ(p-アニシル)メチルアミン351 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物278 mg及び1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩526 mgを加えて80℃にて5時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥

化合物112

した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝3：1にて溶出）にて精製し、1,1-ジ(p-アニシル)メチルアミド化合物（融点：127～129℃）808 mgを得た（下記反応式（56））。

【0109】

【化49】



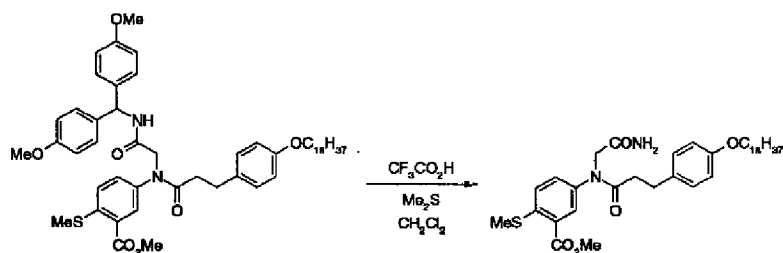
(56)

【0110】式（56）で得た化合物498 mgを塩化メチレン10 mlに溶解した溶液にジメチルスルフィド1.3 ml及びトリフルオロ酢酸8 mlを加え、室温にて4時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加えて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し

て得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝1：9にて溶出）にて精製し、化合物113（融点：113～116℃）367 mgを得た（下記反応式（57））。

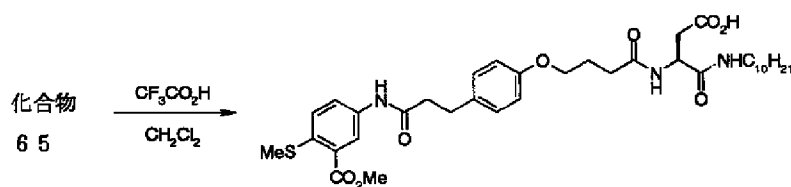
【0111】

【化50】



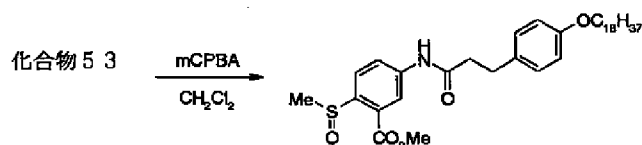
【0112】〔製造例24〕383 mg の化合物65を塩化メチレン 5 ml に溶解した溶液にトリフルオロ酢酸 5 ml を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=5：1にて溶出）にて精製後、メタノールにて再結晶して化合物105（融点：165～167℃）302 mg を得た（下記反応式（58））。

【0113】  
【化51】



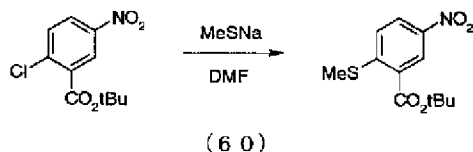
【0114】〔製造例25〕800 mg の化合物53を塩化メチレン 50 ml に懸濁させた混合物にメタクロロ過安息香酸（mCPBA）290 mg を加えて室温にて1時間攪拌した。さらにメタクロロ過安息香酸 33 mg を加え、室温にて30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル=1：1にて溶出）にて精製し、化合物115（融点：65～67℃）697 mg を得た（下記反応式（59））。

【0115】  
【化52】



【0116】〔製造例26〕2-クロロ-5-ニトロ安息香酸 t-ブチルエステルを用いて、製造例13の反応式（44）述べた方法と同様の操作を行い、2-メチルチオ-5-ニトロ安息香酸 t-ブチルエステル（融点：112～113℃）を得た（下記反応式（60））。

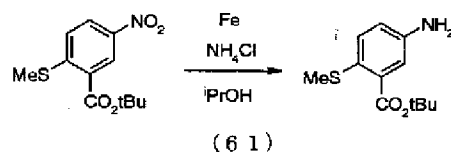
【0117】  
【化53】



【0118】上記反応式（60）で得た化合物を用いて、製造例13の反応式（45）で述べた方法と同様の操作を行い、5-アミノ-2-メチルチオ安息香酸 t-ブチルエステル（融点：76～78℃）を得た（下記反

化合物115  
応式（61））。

【0119】  
【化54】



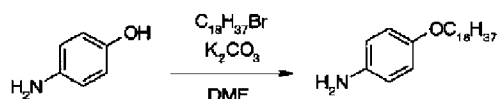
【0120】4-アミノフェノール 15.0 g をN，N-ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解した溶液に無水炭酸カリウム 28.5 g を加えた後、80℃にて1-ブロモオクタデカン 46.0 g を加え、80℃にて3.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄して無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチ



ル：クロロホルム＝5：1：1～1：1：1にて溶出）にて精製後、クロロホルム－メタノールにて再結晶し、4－（オクタデシルオキシ）アニリン（融点：95～97℃）20.28 g を得た（下記反応式（62））。

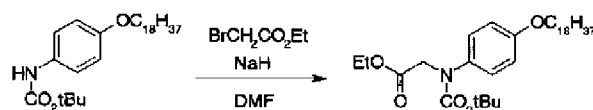
【0121】

【化55】



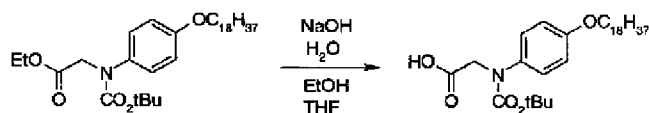
(62)

【0122】上記反応式（62）で得た化合物 15.0 g を塩化メチレン 500 ml に溶解した溶液にトリエチルアミン 8.4 g 及び二炭酸ジ-*t*-ブチル 11.8 g を加え、室温にて15.5時間攪拌した。反応液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：クロロホルム＝3：1：1にて溶出）にて精製し、*N*-*t*-ブトキシカルボニル-4-オクタデシルオキシアニリン（融点：66～67℃）12.53 g を得た（下記反応式（63））。



(64)

【0126】上記反応式（64）で得た化合物 200 mg をテトラヒドロフラン 2 ml 及びエタノール 2 ml に溶解した溶液に水酸化ナトリウム水溶液（水酸化ナトリウム 92 mg、水 2 ml）を加え、室温にて30分間攪拌した。氷水浴にて冷却しながら、反応液に希塩酸を加えて酸性とした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を無

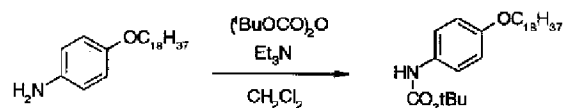


(65)

【0128】上記反応式（61）で得た化合物及び上記反応式（65）で得た化合物を用いて、製造例13の反応式（46）又は製造例14と同様の操作を行い、化合物116（淡黄色粘性物質）を得た（下記反応式（6

【0123】

【化56】



(63)

【0124】上記反応式（63）で得た化合物 500 mg を*N*, *N*-ジメチルホルムアミド 3ml に溶解した溶液に油性水素化ナトリウム（60%）70 mg を加えて室温にて10分間攪拌後、プロモ酢酸エチルエステル 370 mg を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：クロロホルム＝4：1：1にて溶出）にて精製し、*N*-*t*-ブトキシカルボニル-*N*-(4-オクタデシルオキシフェニル)グリシンエチルエステル（淡褐色粘性物質）471 mg を得た（下記反応式（64））。

【0125】

【化57】

水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去して*N*-*t*-ブトキシカルボニル-*N*-[4-(オクタデシルオキシ)フェニル]グリシン（融点：89～92.5℃）170 mg を得た（下記反応式（65））。

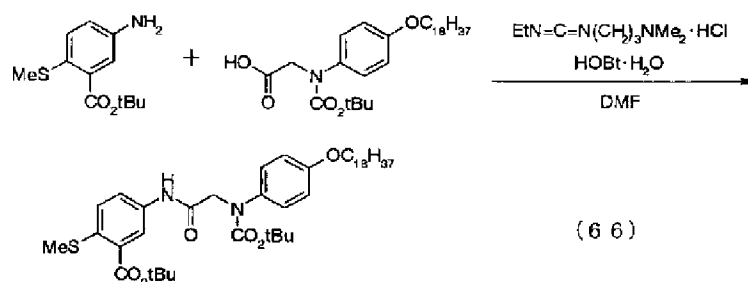
【0127】

【化58】

6) )。

【0129】

【化59】



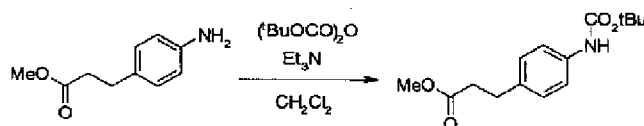
化合物 116

【0130】[製造例27] 3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸メチルエステルを用いて、製造例26の反応式(63)で述べた方法と同様の操作を行い、3-[4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]

プロピオン酸メチルエステル(融点: 72~73.5℃)を得た(下記反応式(67))。

【0131】

【化60】

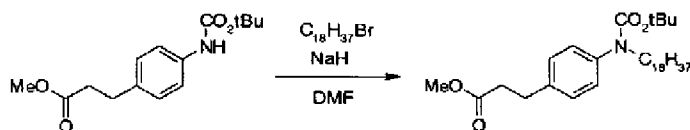


【0132】上記反応式(67)で得た化合物 2.03 g (67)をN, N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解した溶液に油性水素化ナトリウム(60%) 436 mg 及び1-ブロモオクタデカン 2.67 g を室温にて加え、40℃にて3.5時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキ

サン: 酢酸エチル: クロロホルム=4:1:1にて溶出)にて精製し、3-[4-(N-オクタデシル-*t*-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]プロピオン酸メチルエステル(無色粘性物質) 1.59 g を得た(下記反応式(68))。

【0133】

【化61】

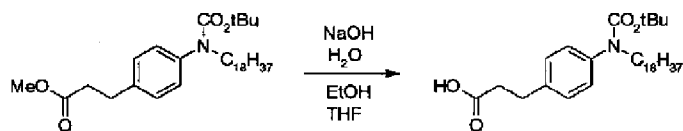


【0134】上記反応式(68)で得た化合物を用いて、製造例26の反応式(65)で述べた方法と同様の操作を行い、3-[4-(N-オクタデシル-*t*-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]プロピオン酸(融

点: 46~48℃)を得た(下記反応式(69))。

【0135】

【化62】

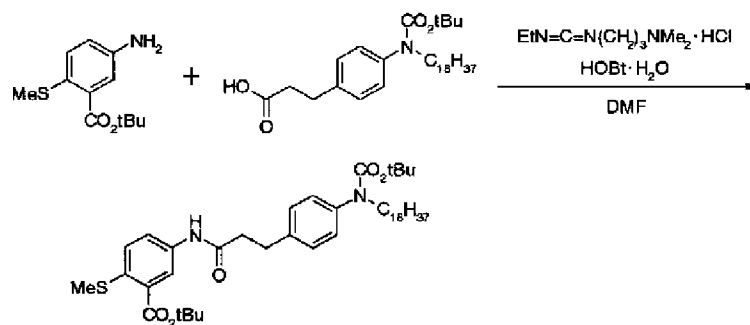


【0136】製造例26の反応式(61)で得た化合物及び上記反応式(69)で得た化合物を用いて、製造例13の反応式(46)又は製造例14と同様の操作を行い、化合物117(淡黄色粘性物質)を得た(下記反応

式(70))。

【0137】

【化63】



化合物 117

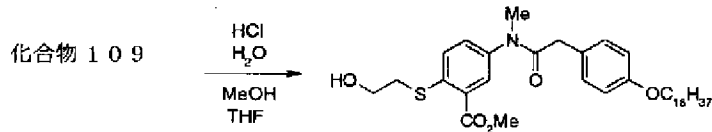
(70)

【0138】〔製造例28〕1.69 g の化合物109をテトラヒドロフラン 15 ml 及びメタノール 5 ml に溶解した溶液に4M塩酸 2 ml を加え、50℃にて22.5時間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：クロロホルム＝1：2：2、1：3：1及びヘキサン：酢酸エチル＝1：4にて順次溶出）にて精製し、化合物118（融点：92.5～94℃）1.27 g を得た（下記反応式（71））。

【0139】

【化64】



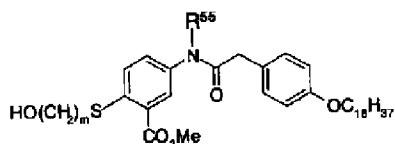
(71)

化合物 118

【0140】〔製造例29〕化合物110、化合物91及び化合物92を用いて、製造例28と同様の操作を行い、一般式（72）で表され、R<sup>55</sup>及びmが表14に示す構造の化合物119～化合物121を得た。これらの化合物の融点も併せて表14に示す。

【0141】

【化65】



(72)

【0143】〔製造例30〕850 mg の化合物99をテトラヒドロフラン 10 ml 及びエタノール 10 ml に溶解した溶液に水酸化ナトリウム水溶液（水酸化ナトリウム 577 mg、水 10 ml）を加え、50℃にて45分攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ過、引き続き水及びエタノールにて順次洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、化合物122（融点：106～108℃）770 mg を得た（下記反応式（73））。

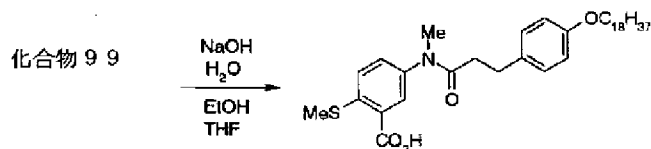
【0144】

【化66】

【0142】

【表14】

	m	R <sup>55</sup>	融点(°C)
化合物 119	3	Me	38.5-40
化合物 120	2	H	66-70
化合物 121	3	H	101-110



(73)

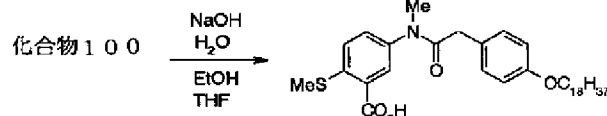
【0145】〔製造例31〕1) 5.27 g の化合物100をテトラヒドロフラン 50 ml 及びエタノール 50 ml に溶解した溶液に水酸化ナトリウム水溶液（水酸化ナトリウム 3.52 g、水 50ml）を加え、50℃にて1.5時間攪拌した。反応液に10%塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ過して水にて洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、化合物123（融点：104～106℃）4.93 g を得た。2) 254 mg の化合物100をテトラヒドロフラン 3 ml 及びエタノール 3 ml に溶解した溶液に水酸化ナトリウム水溶液（水酸化ナトリウム 1

化合物 122

90 mg、水 3 ml）を加え、50℃にて5時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酸性とした後、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1にて溶出）にて精製し、化合物123（融点：49～51℃）185 mg を得た（下記反応式（74））。

【0146】

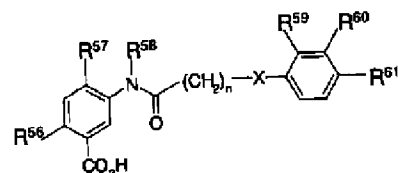
【化67】



化合物 123  
【化68】

【0147】〔製造例32〕化合物53～化合物64、化合物66～化合物90、化合物93～化合物98、化合物101～化合物103、化合物105～化合物108、化合物111～化合物115及び化合物118～化合物119を用いて製造例30及び製造例31と同様の操作を行い、一般式（75）で表され、R<sup>56</sup>～R<sup>61</sup>、n及びXが表15ないし表18に示す構造の化合物124～化合物180を得た。これらの化合物の融点も併せて表15ないし表18に示す。

【0148】



(75)

【0149】

【表15】

	R <sup>56</sup>	R <sup>57</sup>	R <sup>58</sup>	n	X	R <sup>59</sup>	R <sup>60</sup>	R <sup>61</sup>	融点(℃)
化合物 124	MeS	H	H	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	185-194
化合物 125	MeS	H	H	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	200-204
化合物 126	MeS	H	H	2	—	H	H	OC <sub>20</sub> H <sub>41</sub>	211-213
化合物 127	MeS	H	H	2	—	H	H	OC <sub>22</sub> H <sub>45</sub>	209-212
化合物 128	MeS	H	H	2	—	H	OMe	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	174-176
化合物 129	MeS	H	H	2	—	H	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	257-260
化合物 130	MeS	H	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	228-232
化合物 131	MeS	H	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H	218-222
化合物 132	MeS	H	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO <sub>2</sub> H	209-213
化合物 133	MeS	H	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO <sub>2</sub> H	200-203
化合物 134	MeS	H	H	2	—	H	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO <sub>2</sub> H	192-195
化合物 135	MeS	H	H	2	—	H	H		130-135

X="—"は単結合を示す。

【0150】

【表16】

	R <sup>56</sup>	R <sup>57</sup>	R <sup>58</sup>	n	X	R <sup>59</sup>	R <sup>60</sup>	R <sup>61</sup>	融点(°C)
化合物 136	MeS	H	H	1	—	H	H	OC <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	200-205
化合物 137	MeS	H	H	1	—	H	H	OC <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	200-204
化合物 138	MeS	H	H	1	—	H	H	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	199-203
化合物 139	MeS	H	H	1	—	H	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	214-217
化合物 140	MeS	H	H	1	—	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	H	224-228
化合物 141	MeS	H	H	1	—	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	H	H	247-250
化合物 142	MeS	H	H	1	O	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	165-169
化合物 143	MeS	H	H	3	O	H	H	OC <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	197-202
化合物 144	MeS	H	H	5	O	H	H	OC <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	199-202
化合物 145	MeS	H	H	7	O	H	H	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	193-196
化合物 146	MeS	H	H	9	O	H	H	OC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	185-188
化合物 147	MeS	H	H	11	O	H	H	OC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	180-185
化合物 148	MeS	H	H	3	O	CO <sub>2</sub> H	H	OC <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	168-171
化合物 149	MeS	H	H	5	O	CO <sub>2</sub> H	H	OC <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	169-174
化合物 150	MeS	H	H	7	O	CO <sub>2</sub> H	H	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	164-168
化合物 151	MeS	H	H	0	CH=CH	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	215-225

X=「—」は単結合を示す。

【0151】


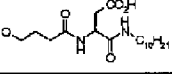



【表17】

	R <sup>56</sup>	R <sup>57</sup>	R <sup>58</sup>	n	X	R <sup>59</sup>	R <sup>60</sup>	R <sup>61</sup>	融点(°C)
化合物 152	MeS	H	H	0	—	H	H	OC <sub>16</sub> H <sub>37</sub>	227-230
化合物 153	MeS	H	H	0	—	H	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	278-282
化合物 154	MeS	H	H	0	—	H	NHCOC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	H	175-179
化合物 155	MeS	H	H	0	—	H	H	CONHC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	277-282
化合物 156	MeS	H	H	0	—	H	CONHC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	H	210-214
化合物 157	MeS	H	H	0	—	H	OC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	H	158-161
化合物 158	MeS	H	H	0	—	OC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	H	H	156-158 162-164
化合物 159	EtS	H	H	1	—	H	H	OC <sub>16</sub> H <sub>37</sub>	149-153
化合物 160	PrS	H	H	1	—	H	H	OC <sub>16</sub> H <sub>37</sub>	132-133.5
化合物 161	H	MeS	H	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	216-219
化合物 162	H	EtS	H	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	174-177
化合物 163	H	PrS	H	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	150-152
化合物 164	H	PhCH <sub>2</sub> S	H	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	178-181
化合物 165	MeS	H	H	1	C=O	H	H	OC <sub>16</sub> H <sub>37</sub>	179-181
化合物 166	H	MeS	H	1	C=O	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	179-184
化合物 167	MeS	H	Et	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	108-110

X=「—」は単結合を示す。

【0152】

【表18】

	R <sup>56</sup>	R <sup>57</sup>	R <sup>58</sup>	n	X	R <sup>59</sup>	R <sup>60</sup>	R <sup>61</sup>	融点(°C)
化合物 168	MeS	H		2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	126-128
化合物 169	MeS	H	CH <sub>2</sub> Ph	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	127-129
化合物 170	MeS	H	Me	3	O	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>33</sub>	102-104
化合物 171	MeS	H	Me	0	CH=CH	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	156-157
化合物 172	EtS	H	Me	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	87-88.5
化合物 173	PrS	H	Me	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	76-80
化合物 174	MeS	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	154-155
化合物 175	MeS	H	CH <sub>2</sub> CONHMe	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	142-145
化合物 176	MeS	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	149-153
化合物 177	MeS	H	H	2	—	H	H		204-206
化合物 178		H	H	2	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	188-193
化合物 179		H	Me	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	114-117.5
化合物 180		H	Me	1	—	H	H	OC <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	104.5-106.5

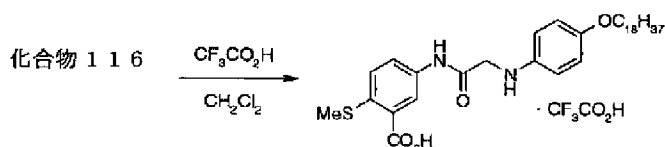
X=「—」は単結合を示す。

【0153】 [製造例33] 600 mg の化合物116を塩化メチレン 4 ml に溶解した溶液にトリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温にて3.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、減圧乾燥して化合物181（融点：1

63.5～169.5℃） 548 mg を得た。（下記反応式（76））。

【0154】

【化69】



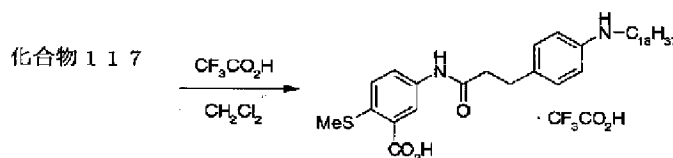
(76)

化合物 181

【0156】

【化70】

【0155】 [製造例34] 化合物117を用いて、製造例33と同様の操作を行い、化合物182（融点：151～158℃）を得た。（下記反応式（77））。



(77)

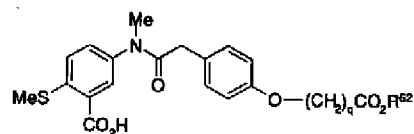
化合物 182

す。

【0158】

【化71】

【0157】 [製造例35] 製造例26、製造例27、製造例18及び製造例19と同様の操作により得た化合物を用いて、製造例33と同様の操作を行い、一般式（78）で表され、R<sup>62</sup>及びqが表19に示す構造の化合物183～化合物186を得た。これらの化合物のエレクトロスプレイイオン化質量スペクトル（ESI/MS）のm/z値及びシリカゲル薄層クロマトグラフィー（メルク社製；TLCプレートシリカゲル60F 254（0.25mm）、展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝10：1）におけるRf値も併せて表19に示



(78)

【0159】

【表 1 9】

	q	R <sup>62</sup>	ESIMS : m/z	Rf値
化合物 183	3	Me	432 (MH <sup>+</sup> ) 454 (MNa <sup>+</sup> ) 430 [(M-H)]	0.35
化合物 184	4	Me	446 (MH <sup>+</sup> ) 468 (MNa <sup>+</sup> ) 444 [(M-H)]	0.35
化合物 185	4	Et	460 (MH <sup>+</sup> ) 482 (MNa <sup>+</sup> ) 458 [(M-H)]	0.35
化合物 186	6	Me	488 (MH <sup>+</sup> ) 510 (MNa <sup>+</sup> ) 486 [(M-H)]	0.35

【0160】〔試験例1〕文献 (Cell Growth & Differentiation、第7巻、第213頁-第221頁、1996年)記載の方法に準拠し、以下の試験を行った。Flt-1を強制発現させたNIH3T3細胞 (7×10<sup>4</sup>個/well) を24ウェルコラーゲンコートプレートに播種し、10%子牛血清及び200 μg/ml Geneticin G418を含むDulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) 中、5%炭酸ガス雰囲気下、37℃にて24時間培養した。その細胞を緩衝液

A [DMEM中に10mM HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid) と0.1% BSA (bovine serum albumin) を含む] 中、4℃にて30分間ブレインキュベートした。その後、培地を緩衝液B (DMEM中に10mM HEPESと0.5% BSAを含む) に交換し、表20に示す各々の試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解後緩衝液Bで所定の濃度に希釈して調製した試験液と[<sup>125</sup>I]-VEGF (最終濃度を25pMにする) を添加し、4℃にて90分間結合反応を行わせた。反応終了後、細胞を氷冷した緩衝液Aにて3回洗浄した。引き続き、各ウェルに0.5M NaOH 0.5mlを加え、室温にて30分かけて細胞を融解した。各ウェルの細胞融解物の放射活性をガンマカウンターにて測定して[<sup>125</sup>I]-VEGFの総結合量を算出した。[<sup>125</sup>I]-VEGFの非特異的結合を、10nMの非標識VEGF共存下での競合アッセイ (competition assay) により測定し、[<sup>125</sup>I]-VEGFの総結合量との差から[<sup>125</sup>I]-VEGFの特異的結合量を算出した。試験化合物の結合阻害率を次の式により計算した。

【0161】

【化72】

$$\text{結合阻害率 (\%)} =$$

$$\text{試験化合物添加群の } [^{125}\text{I}] - \text{VEGF 特異的結合量}$$

$$\left[ 1 - \frac{\text{試験化合物添加群の } [^{125}\text{I}] - \text{VEGF 特異的結合量}}{\text{コントロール群の } [^{125}\text{I}] - \text{VEGF 特異的結合量}} \right] \times 100$$

$$\text{コントロール群の } [^{125}\text{I}] - \text{VEGF 特異的結合量}$$

【0162】

【表20】

	IC <sub>50</sub> (μM)
化合物 27	0.68
化合物 28	0.71
化合物 122	0.28
化合物 123	0.42

【0163】〔試験例2〕KDRを強制発現させたNIH3T3細胞を用いて、表21および表22に示す各試験化合物について、上記試験例1と同様の方法にて試験を実施した。その結果を表21および表22に示す。

【0164】

【表21】

【0165】

【表22】

	IC <sub>50</sub> (μM)
化合物 27	0.51
化合物 28	0.42
化合物 29	1.19
化合物 31	1.23
化合物 32	0.93
化合物 33	0.26
化合物 34	0.34
化合物 35	0.20
化合物 36	1.27
化合物 38	0.71
化合物 39	2.90
化合物 40	4.77
化合物 41	0.37
化合物 42	0.45
化合物 43	0.66
化合物 44	0.91
化合物 45	0.76
化合物 46	0.40
化合物 47	0.94



	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)		IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
化合物 122	0.08	化合物 156	6.67
化合物 123	0.34	化合物 159	0.76
化合物 124	0.15	化合物 160	2.39
化合物 125	0.16	化合物 161	1.29
化合物 126	0.32	化合物 162	0.63
化合物 127	1.58	化合物 163	0.57
化合物 128	0.29	化合物 164	0.93
化合物 129	0.44	化合物 165	0.17
化合物 136	1.16	化合物 166	0.22
化合物 137	19.3	化合物 167	0.14
化合物 139	0.23	化合物 168	0.59
化合物 140	0.31	化合物 169	0.80
化合物 141	1.66	化合物 170	5.02
化合物 142	0.16	化合物 171	0.25
化合物 143	0.12	化合物 172	0.50
化合物 144	0.45	化合物 173	0.67
化合物 145	0.40	化合物 174	15.7
化合物 146	0.46	化合物 175	7.84
化合物 147	0.43	化合物 176	6.19
化合物 151	0.86	化合物 179	1.30
化合物 152	1.55	化合物 180	1.16
化合物 153	0.32	化合物 181	0.41
化合物 154	3.57	化合物 182	0.57
化合物 155	4.25		

【0166】〔試験例3〕VEGF誘発血管透過性亢進に対する作用（マイルスアッセイ）

文献（Cell Growth & Differentiation、第7巻、第213頁-第221頁、1996年）記載の方法に準拠し、以下の試験を行った。背部を除毛したモルモットに麻酔下で、1%トリパンブルー色素液（0.7ml）を静脈内注射した。30分後に、化合物27及び化合物123を各々ジメチルスルホキシドに溶解した後VEGFを含むリン酸緩衝食塩水にて希釈して調製した試験液（0.1ml）〔含有VEGF量：20ng、最終試験化合物濃度：0.3 $\mu$ g/ml、最終ジメチルスルホキシド濃度：0.3%〕及び対照試験液（リン酸緩衝食塩水溶液）（0.1ml）〔含有VEGF量：20ng、最終ジメチルスルホキシド濃度：0.3%〕をモルモット背部の異なる部位にそれぞれ皮内注射した。更に30分後に、注射部位周囲に漏出した色素を青色のスポットとして検出した。そのスポットの長径と短径をノギスを用いて測定し、次式からスポット面積を算出した。

【0167】スポット面積（mm<sup>2</sup>）＝ $\pi \times [1/2 \times \text{長径}(\text{mm})] \times [1/2 \times \text{短径}(\text{mm})]$

【0168】試験化合物のVEGF誘発血管透過性亢進阻害

作用は、同じ動物での対照（VEGF単独）群のスポット面積に対する試験化合物群のスポット面積の%（T/C）とし、次式により計算した。その結果を表23に示す。

【0169】 $T/C(\%) = (\text{試験化合物群のスポット面積} / \text{対照群のスポット面積}) \times 100$

【0170】

【表23】

	T/C(%)
化合物 27	44.8
化合物 123	38.5

【0171】

【発明の効果】本発明のVEGF受容体拮抗剤は、VEGF依存性の血管内皮細胞増殖を阻害することによって血管新生を阻害したり、VEGFによる血管透過性亢進を抑制すると考えられる。したがって、本発明のVEGF受容体拮抗剤は、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、固形腫瘍などのVEGFによって誘導される血管新生が関与する疾患の治療剤として期待される。また、本

発明の V E G F 受容体拮抗剤には、虚血再灌流障害時の  
脳浮腫などの V E G F によって誘導される血管透過性亢

進が関与する病的症状の抑制効果が期待される。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 P 9/10	1 0 1	A 6 1 P 9/10	1 0 1
11/00		11/00	
13/00		13/00	
17/06		17/06	
27/02		27/02	
27/06		27/06	
29/00		29/00	
	1 0 1		1 0 1
35/00		35/00	
37/02		37/02	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 C 235/38		C 0 7 C 235/38	
313/36		313/36	
323/59		323/59	
(72) 発明者 高山 哲男		(72) 発明者 渋谷 正史	
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製		埼玉県川口市芝 5374-18-601	
薬株式会社内		F ターム (参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 DA17 DB16	
(72) 発明者 佐藤 正和		DB41 HA22 MA01 MA04 ZA33	
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製		ZA36 ZA45 ZA59 ZA81 ZA89	
薬株式会社内		ZA96 ZB07 ZB11 ZB15 ZB26	
(72) 発明者 山岸 武弘		ZC21 ZC42	
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製		4H006 AA03 AB22 AB27 AB28 BP30	
薬株式会社内		BP60 BT32 TA02 TA04	

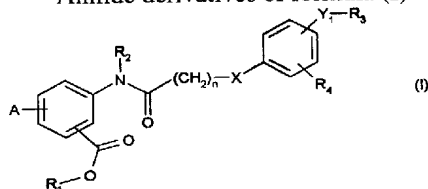
**2002-587011/63** B05  
**TAISHO PHARM CO LTD**  
 2000.12.22 2000-391704(+2000JP-391704) (2002.07.10) A61K  
 31/216, 31/192, 31/27, A61P 7/00, 9/00, 9/10, 11/00, 13/00, 17/06,  
 27/02, 27/06, 29/00, 35/00, 37/02, 43/00, C07C 235/38, 313/36, 323/59  
**New anilide derivatives are VEGF receptor antagonists, useful for treatment of diseases caused by angiogenesis or promoted vascular permeability e.g. diabetic retinopathy, rheumatoid arthritis**  
**C2002-166201**

#### NOVELTY

Anilide derivatives (I) and their salts are new.

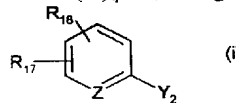
#### DETAILED DESCRIPTION

Anilide derivatives of formula (I) and their salts are new.

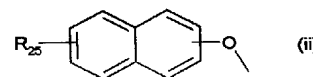


B(7-D4B, 10-A10, 10-B2, 10-B3, 10-B4, 10-C2, 10-C4, 10-D3, 14-C3, 14-C9B, 14-F2, 14-F2F2, 14-H1, 14-L6, 14-N3, 14-S4).14

$R_1 = H$  or 1-6C alkyl;  
 $R_2 = H$ , 1-6C alkyl, 3-8C cycloalkyl(1-3C)alkyl, phenyl(1-3C)alkyl,  $CH_2CO_2R_5$  or  $CH_2CON(R_6)R_7$ ;  
 $R_3 = 8-25C$  alkyl,  $(CH_2)_pCO_2R_{11}$  or  $(CH_2)_3CONHCH(R_{12})CONHR_{13}$ ;  
 $p = 1-20$ ;  
 $R_{11} = H$  or 1-6C alkyl;  
 $R_{12} = H$  or  $(CH_2)CO_2R_{14}$ ;  
 $R_{13} = 1-20C$  alkyl;  
 $R_{14} = H$  or 1-6C alkyl;  
 $R_4 = H$ ,  $OR_9$  or  $CO_2R_{10}$ ;  
 $R_9, R_{10} = H$  or 1-6C alkyl;  
 $A = S(O)_qR_{15}$ , or a group of formula (i) or (ii);



(i)



(ii)

$q = 0-2$ ;

JP 2002193800-A+

$R_{15} = 1-6C$  alkyl; phenyl(1-3C)alkyl or  $(CH_2)_mOR_{16}$ ;  
 $m = 2-3$ ;  
 $R_{16} = H$  or  $CH_3OCH_2$ ;  
 $Y_2 = O$ ,  $S$  or  $N(R_{24})$ ;  
 $R_{24} = H$  or 1-6C alkyl;  
 $Z = CH$  or  $N$ ;  
 $R_{17} = H$ ,  $CO_2R_{19}$ ,  $CH_2CO_2R_{20}$ ,  $CH_2CH_2CO_2R_{21}$  or  $CH=CHCO_2R_{22}$ ;  
 $R_{19}-R_{22} = H$  or 1-6C alkyl;  
 $R_{18} = H$  or  $CO_2R_{23}$ ;  
 $R_{23} = 1-6C$  alkyl;  
 $R_{25} = H$  or  $CO_2R_{26}$ ;  
 $R_{26} = H$  or 1-6C alkyl;  
 $X = \text{bond}$ ,  $O$ ,  $CH=CH$ ,  $CO$  or  $N(R_{27})$ ;  
 $R_{27} = H$  or  $(CH_3)_3COCO$ ;  
 $Y_1 = O$ ,  $CONH$ ,  $NHCO$  or  $N(R_{28})$ ;  
 $R_{28} = H$  or  $CO_2C(CH_3)_3$ ; and  
 $n = 0-15$ .

#### ACTIVITY

Antidiabetic; Ophthalmological; Antirheumatic; Antiarthritic; Cytostatic; Antiinflammatory; Circulatory.

#### MECHANISM OF ACTION

Vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor antagonist; Antiangiogenic.

#### USE

The anilide derivatives are used as vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonists for the treatment of diseases caused by angiogenesis or promoted vascular permeability such as diabetic retinopathy, rheumatoid arthritis, solid tumor or brain edema caused by ischemic re-perfusion disorder (claimed).

#### ADVANTAGE

The anilide inhibits angiogenesis or promoted vascular permeability by inhibiting vascular endothelial growth factor (VEGF) dependent vascular endothelial cell proliferation.

#### EXAMPLE

To a mixture of methyl 2-(4-methoxycarbonylphenoxy)-5-aminobenzoate (3.88 g), 3-[4-(octadecyloxy)phenyl]propionic acid (5.40 g), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt.H<sub>2</sub>O) (2.37 g) and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (4.95

JP 2002193800-A+/1

2002-587011/63

g) was added dimethylformamide (150 ml), and the mixture was stirred at 80 °C for 7 hours. After ordinary work up, methyl 2-(4-methoxycarbonylphenoxy)-5-{3-[4-(octadecyloxy)phenyl]propionylamino}benzoate (5.02 g; m.pt. 93 - 95 °C) was obtained.  
 (34pp137DwgNo.0/0)

JP 2002193800-A/2